



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

Proyecto de Innovación y Mejora de la Calidad Docente

Convocatoria 2014

Nº de proyecto: 354

Título del proyecto: “Herramientas on-line como apoyo para el aprendizaje y autoevaluación de las asignaturas Química Farmacéutica y Farmacología en el Grado en Farmacia”

Nombre del responsable del proyecto: M.Pilar Gómez-Serranillos Cuadrado

Centro: Facultad de Farmacia

Departamento: Farmacología

1. Objetivos propuestos en la presentación del proyecto

El objetivo general del Proyecto es el diseño y la elaboración de una herramienta para fomentar el trabajo autónomo del estudiante en relación con las asignaturas de Química Farmacéutica y Farmacología y Farmacoterapia (4º curso de Grado en Farmacia), concretamente una página Web que recoja de manera ordenada, coherente y equilibrada un conjunto de conocimientos, casos prácticos, informaciones adicionales, autoevaluación y encuesta que serán de gran utilidad tanto para el estudiante como para la mejora de la calidad docente por parte de los profesores.

Se articularán las actividades formativas supervisadas, las cuales el alumno podrá desarrollar de manera autónoma dentro y fuera del aula con la supervisión y seguimiento del docente a través de una tutorización con apoyo tecnológico (clases y actividades presenciales y on-line) del aprendizaje sincrónico y asincrónico.

Objetivos concretos:

1. Establecer metodología docente innovadora para mejorar el sistema de enseñanza/aprendizaje. El acceso a la página web diseñada se realizará a través de la plataforma Moodle del Campus Virtual UCM.
2. fomentar la participación activa del estudiante en la construcción del conocimiento
3. desarrollo de estrategias didácticas a través de la página web diseñada y desarrollada para el aprendizaje autónomo y tutorizado
4. diseño de procesos activos, a través de los denominados Webquests: actividad de aprendizaje en la que los alumnos leen, analizan y sintetizan información usando la web, que permitan la adquisición de competencias y capacidades para el desempeño profesional
5. Propuesta de desarrollo de docencia y aprendizaje en inglés: la página será diseñada en español e inglés, lo que permitirá su aplicación directa a gran número de alumnos y su implementación en Europa.
6. desarrollo de herramientas complementarias al campus virtual
7. diseño de metodologías que aumenten el aprendizaje eficaz con el apoyo del Campus Virtual y con entornos de enseñanzas on-line: metodología e-learning dual o mixta
8. Aplicación de metodología innovadora en el estudio de fármacos anticancerígenos

2. Objetivos alcanzados

Todos los objetivos propuestos en el proyecto se han logrado, tal como se describe a continuación.

Se ha desarrollado una metodología docente e-learning dual o mixta, innovadora, asociada al Campus Virtual, para fomentar el trabajo autónomo del estudiante en relación con las asignaturas de Química Farmacéutica y Farmacología y Farmacoterapia (4º curso de Grado en Farmacia). En esta metodología el estudiante tiene una participación activa y crítica.

Los objetivos concretos alcanzados se recogen a continuación:

- Desarrollo de una **página web** gestionada por profesores de los dos departamentos mencionados de la Facultad de Farmacia. Esto permite:
 - o Facilitar a los estudiantes información mucho más extensa del fármaco o grupo terapéutico estudiado, permitiéndoles relacionar e integrar los conocimientos adquiridos en ambas asignaturas.
 - o Acceso a través de la web a contenidos multimedia asociados directamente con el fármaco estudiado, facilitando la comprensión de aspectos como son el mecanismo de acción o la interacción fármaco-receptor.
 - o Rápida actualización de los contenidos de la asignatura, ofreciendo así a los estudiantes los últimos avances en el campo del diseño y descubrimiento de fármacos representativos en la terapéutica actual.
- El trabajo *on-line* del alumno a través de esta página web, permite ampliar enormemente su formación, no sólo en la adquisición de competencias específicas, sino también transversales. Supone además la integración de las nuevas metodologías de información y comunicación, acercándole así a muchas herramientas imprescindibles actualmente en el ámbito laboral.
- **Estrategias didácticas desarrolladas:** A través de la web, el alumno tiene acceso a **ejemplos de procesos activos (webquest, casos prácticos, exámenes para su autoevaluación)** que le permiten estimar el grado de los conocimientos adquiridos en las asignaturas de Química Farmacéutica y Farmacología y Farmacoterapia antes de enfrentarse a una evaluación final.
- Eliminar barreras espacio-temporales en la enseñanza: Disponer de una página web como complemento formativo a la enseñanza en el aula permite eliminar estas barreras, disponiendo todos los alumnos de un material didáctico interactivo con el que gestionar su tiempo de aprendizaje y estudio.
- El **desarrollo de los contenidos en inglés realizado** facilita el acceso y la difusión de los contenidos a los estudiantes extranjeros que cursan dichas asignaturas, superando así las limitaciones que el idioma supone en muchos

casos para la correcta comprensión de la asignatura y su superación. Asimismo, permite a todos los alumnos familiarizarse con el vocabulario inglés científico-técnico, idioma que la gran mayoría de alumnos deberá manejar en su futuro entorno laboral.

- La evaluación piloto realizada por parte del alumno de la página web permite su participación activa en la mejora de la misma así como de la calidad de la formación recibida (a través de formularios diseñados y gestionados por Google Drive, incrustados en el último epígrafe de la asignatura virtualizada en el campus virtual). Esta valoración inicial servirá para su mejora en cursos académicos posteriores.

Sólo queda pendiente añadir un enlace a la página web que genera la aplicación Hot Potatoes de un examen de tipo test, ya que al añadirla en Moodle 2.6 y copiar su contenido en el interior (en formato HTML) se graba mal y el resultado es inoperante. Se ha cursado una incidencia al servicio de Gestión de Incidencias de la UCM (nº 000000000662794) para su resolución. Para suplir esta carencia de la versión actual de Moodle 2.6, se ha dispuesto de un servidor propio de páginas Web instalado en la dirección IP <http://147.96.70.122> perteneciente al Decanato de la Facultad de Farmacia usando como URL http://147.96.70.122/autoevaluaciones_00/Primera_prueba.htm, donde se encuentra instalado y funcionando correctamente el test de autoevaluación desarrollado y al que acceden los alumnos/as a través de una ventana emergente desde el propio campus virtual.

3. Metodología empleada en el proyecto (Máximo 1 folio)

Durante la primera etapa del proyecto (meses de abril y mayo) se ha realizado una selección de los contenidos referentes a fármacos eficaces en el tratamiento de procesos neoplásicos, de las asignaturas de Farmacología y Farmacoterapia y Química Farmacéutica (4º curso de Grado en Farmacia) en base a su relevancia e interés, este último derivado de su aplicación real en la terapéutica.

Durante los meses de junio a octubre, y una vez seleccionado el contenido, se ha realizado el desarrollo experimental del material didáctico, adaptando los contenidos para su inclusión en la plataforma sobre la cual se van a visualizar. De forma paralela, se ha diseñado y dado de alta la página web que alberga los contenidos anteriormente citados y que incluye:

- Página Principal. Incluye el tutorial del funcionamiento de la misma y su modo de empleo.
- Clasificación. Fármacos empleados en el tratamiento del cáncer:
 - o Antimetabolitos
 - o Antibióticos
 - o Agentes alquilantes
 - o Complejos de platino
 - o Inhibidores de la mitosis
 - o Inhibidores de la topoisomerasa
 - o Otros fármacos antineoplásicos

De todos se incluirá, con los menús auxiliares, los apartados: Estructura química, Relación estructura actividad, Mecanismo de acción, Indicaciones, Efectos adversos, Interacciones

- Ejercicios Webquest. Actividad de aprendizaje en la que los alumnos leen, analizan y sintetizan información usando la web. Se diseñarán actividades relacionadas con la estructura química y con la actividad farmacológica de los fármacos. Consta de: Introducción y objetivo de la actividad, Descripción de lo que tiene que hacer el alumno, Lista de lo que hay que hacer y cómo, Lista de enlaces a seguir para completar la actividad
- Problema de evaluación parcial: Casos prácticos. Casos prácticos (Química Farmacéutica) y casos clínicos (Farmacología y Farmacoterapia); los alumnos deben resolver problemas de pacientes en el tratamiento de cáncer.
- Ejercicios de autoevaluación. Cuestionarios interactivos.
- Encuesta de opinión de los alumnos, permite comparar en qué medida se alcanzan los objetivos planteados.

Todo el material elaborado ha sido sometido a evaluación por un grupo control de estudiantes de ambas asignaturas durante los meses de noviembre y diciembre, de manera que sus sugerencias y comentarios se han incorporado con el fin de corregir aquellos fallos o faltas que se han observado.

Una vez validado, el material docente específico que se ha desarrollado durante el presente Proyecto se ha divulgado a través de los espacios correspondientes a las asignaturas de Farmacología y Química Farmacéutica mediante el acceso al Campus Virtual de la UCM (Moodle 2.6). Este material queda así a disposición de todos los

estudiantes matriculados en ambas materias durante el actual curso académico 2014/2015.

Herramientas/Programas Utilizados:

Chemdraw.- especialmente diseñado para dibujar las estructuras de los compuestos químicos. Cuenta con una gran variedad de herramientas, símbolos y posibilidades para poder abordar la representación de casi cualquier sistema químico.

Power Point.- es uno de los programas más difundidos para las presentaciones, por ser de uso sencillo y por poseer una gama muy extensa de herramientas con las que se puede personalizar las diapositivas.

Hot Potatoes.- Hot Potatoes es un conjunto de cinco herramientas de autor, desarrollado por el equipo de Investigación y Desarrollo del "Humanities Computing and Media Centre" de la Universidad de Victoria (Canadá). Estas herramientas de autor gratuitas que se descargan desde este enlace, permiten elaborar diferentes ejercicios interactivos que el programa convierte automáticamente en páginas web. La opción de manejo de formularios de Google Drive para las encuestas de satisfacción y fortalezas y debilidades de la metodología.

4. Recursos humanos

El grupo ha estado compuesto por los siguientes miembros:

- Profesores Titulares:

M. Pilar Gómez-Serranillos Cuadrado (directora)
Andrés R. Ancántara León
M. Josefa Hernáiz G-Dégano
Luis García Diz

- Profesor Contratado Doctor:

Olga M. Palomino Ruiz-Poveda

- Prof. Ayudante Doctor:

M. Pilar Hoyos Vidal

- Contratado/becario FPU:

Carlos Fernández Moriano

5. Desarrollo de las actividades (Máximo 3 folios)

Los contenidos desarrollados son los correspondientes a la parte del temario “Drogas activas en procesos neoplásicos” de las asignaturas de Farmacología y Química Farmacéutica (3^{er} y 4^o curso de Grado en Farmacia)

El acceso a la página elaborada se ha realizado a través de la plataforma Moodle 2.0 del Campus Virtual UCM, como herramienta de apoyo en línea a la actividad formativa de los estudiantes. Se puede acceder a ella a través de la dirección:

<https://cv4.ucm.es/moodle/course/view.php?id=57291>

A continuación se incluye un resumen de las actividades realizadas e incluidas en la misma:

Primera Fase del Proyecto

Selección, diseño y desarrollo del material didáctico destinado a los alumnos.

Los contenidos son los correspondientes a la parte del temario “Drogas activas en procesos neoplásicos” de las asignaturas de Farmacología y Farmacoterapia y Química Farmacéutica (4^o curso de Grado en Farmacia) y se han seleccionado en base a la clasificación aceptada referente a su mecanismo de acción: antimetabolitos, antibióticos, agentes alquilantes, complejos de platino, inhibidores de la mitosis e inhibidores de la topoisomerasa. Se añade finalmente un último grupo de fármacos utilizados como antineoplásicos, pero que están incluidos en algún otro grupo terapéutico (glucocorticoides, hormonas sexuales, modificadores de la respuesta biológica, etc).

El material se elabora utilizando libros especializados de Farmacología, así como Boletines específicos, desarrollados para la terapia antineoplásica o para el tratamiento eficaz de pacientes oncológicos (Anexo I. Referencias bibliográficas).

Sobre los contenidos así desarrollados se han realizado pruebas objetivas sobre los grupos temáticos en los que está distribuido con el fin de comprobar su cohesión y fluidez en el manejo de la información.

Segunda fase

Diseño de la página web. Ésta incluye los contenidos previamente elaborados, así como diferentes herramientas necesarias para permitir una navegación cómoda y adecuada: a) Campo correspondiente a la Introducción al manejo y contenido de la página; b) Campo correspondiente a los datos sobre cada uno de los fármacos/moléculas (requerimientos estructurales para eficacia; mecanismo de acción; ejemplos; ejercicios de autoevaluación final (asincrónica))

Diseño de webquest.- Se han desarrollado dos WebQuest para este bloque temático; cada una de ellas está formada por diversas partes: introducción, tarea, proceso, recursos, evaluación y conclusión. Con esta herramienta ayudamos al alumno y le guiamos para que encuentre por sí mismo la información. De esta forma aprende a utilizar Internet como herramienta de aprendizaje.

Diseño de casos clínicos.- Su objetivo es que el alumno ponga en práctica lo aprendido. La simulación clínica constituye una metodología que ofrece al estudiante la posibilidad de realizar de forma controlada, una práctica análoga a la que realizará en la práctica profesional. A través de la simulación clínica el estudiante interactúa, en un entorno que simula la realidad, con una serie de elementos, a través de los cuales resolverá una situación o caso clínico.

El estudiante realizará el juicio clínico sobre el caso propuesto, identificando los problemas que se deriven de él desde una perspectiva bifocal. Además, el estudiante diseñará el plan de tratamiento dirigido a la solución de los problemas de salud identificados.

Encuestas.- Se realizan encuestas de satisfacción a los alumnos matriculados en ambas asignaturas en el entorno Campus Virtual, apoyándose en los formularios de Google Drive.

Herramientas/Programas Utilizados:

Chemdraw.- especialmente diseñado para dibujar las estructuras de los compuestos químicos. Cuenta con una gran variedad de herramientas, símbolos y posibilidades para poder abordar la representación de casi cualquier sistema químico. Además, cuenta con una librería de estructuras para dibujar sistemas complejos. Este programa cuenta actualmente con más de 100.000 usuarios en todo el mundo, y está diseñado para dibujos de alta calidad de compuestos químicos. Incorpora el sistema OLE para Windows, la posibilidad de editar imágenes en formato GIF para introducirlas en Internet y una gran capacidad de cálculo. Incorpora herramientas de dibujo y diseño más avanzadas, incluyendo plantillas en diferentes estilos y colores.

Power Point.- es uno de los programas más difundidos para las presentaciones, por ser de uso sencillo y por poseer una gama muy extensa de herramientas con las que se puede personalizar las diapositivas.

Hot Potatoes.- herramienta de autor desarrollada por el Centro de Humanidades de la Universidad de Victoria (UVIC), en Canadá. Consta de varios esquemas predeterminados (llamados también simplemente "patatas") que sirven para la elaboración de diversos tipos de ejercicios interactivos multimedia. Estos ejercicios se pueden publicar en un servidor Web y difundir a través de Internet, y ofrecen la gran ventaja de ser soportados por todos los navegadores modernos.

Moodle.- Moodle es un sistema para el Manejo del Aprendizaje en línea, que permite a los educadores la creación de sus propios sitios web privados, en los que se pueden incluir cursos dinámicos con el objetivo de extender el aprendizaje más allá del aula. Su arquitectura y herramientas fueron diseñadas para clases on-line, así como también para complementar el aprendizaje presencial. Entre sus principales características destacan: disponibilidad elevada, escalabilidad, facilidad de uso, interoperabilidad, estabilidad y seguridad.

Google Drive.- Google Drive es un servicio de almacenamiento y gestión de archivos en línea que permite crear archivos que queden almacenados en la plataforma.

Estos archivos pueden ser los siguientes tipos: Carpeta, Documento, Presentación, Hoja de cálculo, Formulario, Dibujo. En nuestro caso, las encuestas de satisfacción y objetivización de fortalezas y debilidades del entorno metodológico se han manejado a través de un formulario de Google Drive y su posterior exportación a una hoja Excel.

Tercera fase

Evaluación previa del material.

Todo el material elaborado ha sido sometido a evaluación de forma adecuada por un grupo control de estudiantes de ambas asignaturas durante los meses de noviembre y diciembre, de manera que sus sugerencias y comentarios se han incorporado con el fin de corregir aquellos fallos o faltas que se han observado.

Los estudiantes han mostrado gran interés en el material incluido, así como en la forma de presentación del mismo, valorando ambos muy positivamente .

Cuarta fase

Traducción al inglés.- El material ha sido traducido al inglés para facilitar la difusión de los contenidos a los estudiantes extranjeros que cursan dichas asignaturas,

Quinta fase

Divulgación. Todo el material docente específico desarrollado durante el presente Proyecto se ha incluido en un apartado expresamente diseñado dentro del espacio del Campus Virtual de las asignaturas de Farmacología y Química Farmacéutica, estando a disposición los estudiantes matriculados en ambas asignaturas durante el curso académico 2014-2015 y posteriores.

<https://cv4.ucm.es/moodle/course/view.php?id=57291>

6. Anexos

Los materiales elaborados se encuentran en la página desarrollada. Esta documentación se incluye a modo de anexo en la Memoria. Se incluye la siguiente documentación:

1. Desarrollo del Bloque: "Quimioterapia Antineoplásica"
2. Webquest
3. Casos clínicos
4. Ejercicios de Autoevaluación
5. Encuestas

7. Bibliografía

Amran D, Sancho P, Fernandez C, Esteban D, Ramos AM, de Blas E, Gomez M, Palacios MA, Aller P. (2005) Pharmacological inhibitors of extracellular signal-regulated mitogen protein kinases (ERKs) attenuate the generation of apoptosis by cisplatin via glutathione-independent reduction of intracellular drug content. *Biochim. Biophys. Acta* 1743, 269-279.

Carmen Avendaño, José Carlos Menéndez. *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*, Ed. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 2008.

Farmacología humana. Jesús Flórez Beledo, Juan Antonio Armijo Simón and África Mediavilla Martínez. 6º ed. Ed. Elsevier. 2013

Graham L. Patrick: *An Introduction to Medicinal Chemistry*: Ed. Oxford University Press Oxford, UK, 2013

Rang & Dale. *Farmacología*. Ed. Elsevier. 2008

Velázquez (Pedro Lorenzo Fernández, Alfonso Moreno González, Juan Carlos Leza Cerro, Ignacio Lizasoain Hernández, María Ángeles Moro Sánchez, Antonio Portolés Pérez, Autores). *Farmacología Básica y Clínica* (18ª ed.). Ed Panamericana, 2009. Madrid, España

<http://www.webquest.es/>

TERAPIA ANTINEOPLÁSICA

UTILIZACIÓN DE DIVERSOS FÁRMACOS QUE TIENEN LA PROPIEDAD DE INTERFERIR CON EL CICLO CELULAR, OCASIONANDO LA DESTRUCCIÓN DE CÉLULAS.

Distribución sistémica, actúa localmente y/o en todas las zonas del organismo.

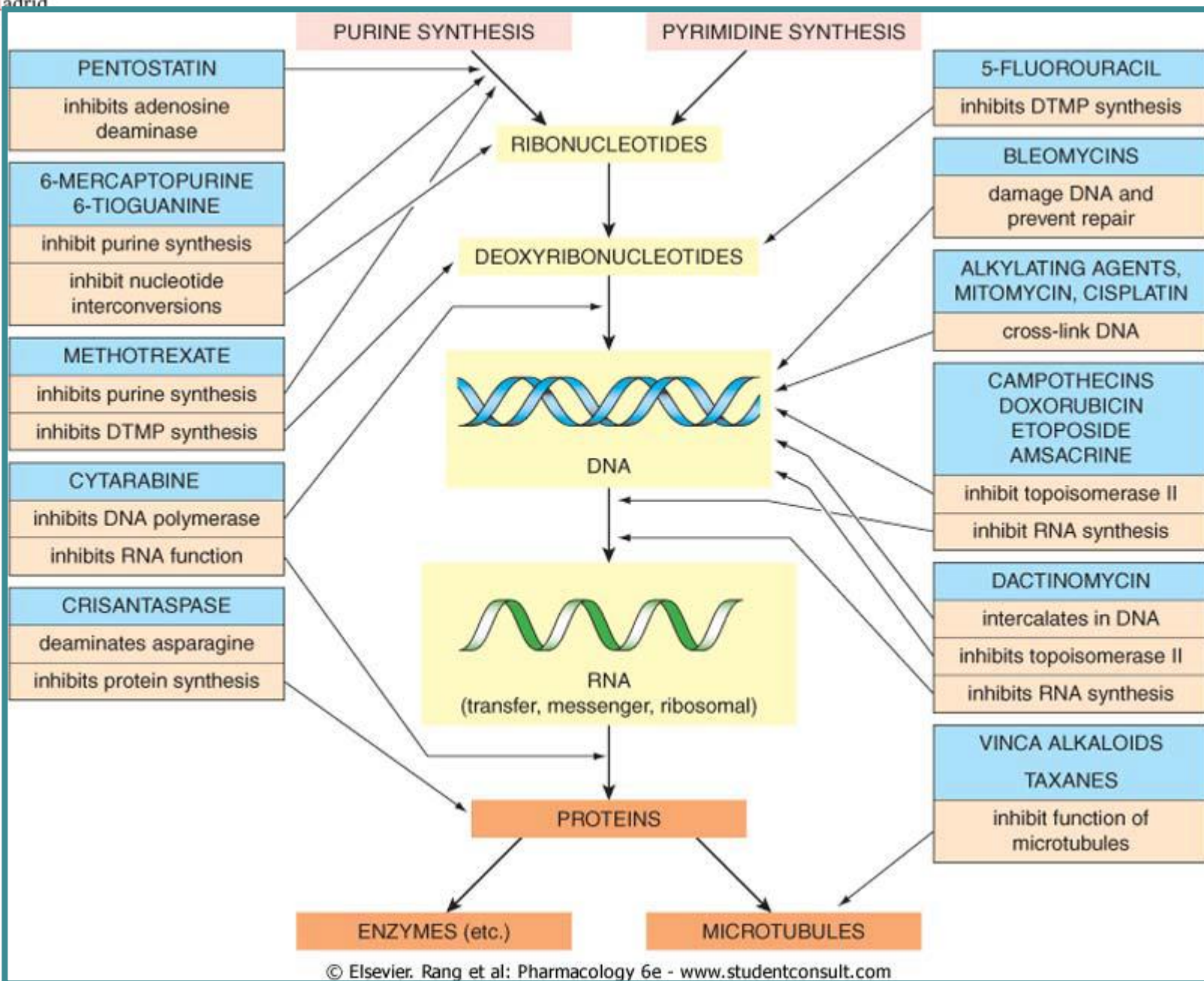
Puede destruir células malignas que estén a distancia.

INHIBICIÓN DEL CRECIMIENTO CELULAR :

- ✓ **Sobre la síntesis y función de las macromoléculas (principal mecanismo de acción de la gran mayoría de los antineoplásicos).**
- ✓ **Sobre la organización citoplasmática.**
- ✓ **Sobre la síntesis y función de la membrana celular.**
- ✓ **Sobre el entorno de la célula cancerosa en crecimiento.**



CITOSTÁTICOS



CITOSTÁTICOS

- Antimetabolitos

- Antibióticos
- Agentes alquilantes
- Complejos de platino
- Inhibidores de la mitosis
- Inhibidores de la topoisomerasa

- Análogos de metabolitos normales, -
- Bloquean/interrumpen las vías de síntesis de purinas y pirimidinas



interfieren con la síntesis de ARN y
ADN

Específicos Fase S

CITOSTÁTICOS

- Antimetabolitos

- Antibióticos
- Agentes alquilantes
- Complejos de platino
- Inhibidores de la mitosis
- Inhibidores de la topoisomerasa

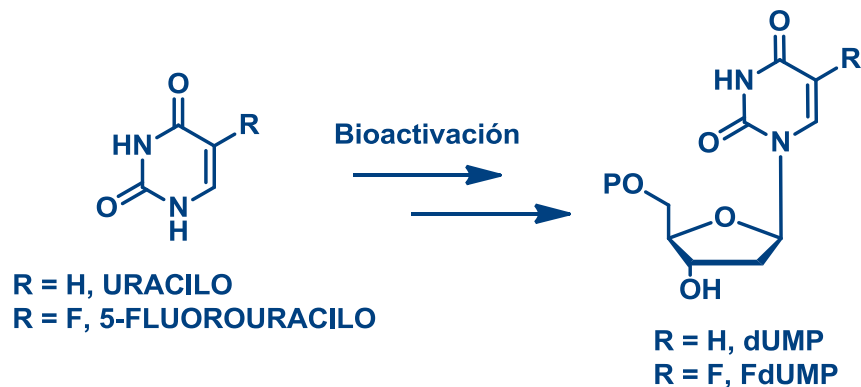
- 5-Fluorouracilo** (análogo de pirimidinas)
- 6-Mercaptopurina** (análogo de purinas)
- Metotrexato** (análogo ác. Fólico)

Metotrexato inhibe dihidrofolato reductasa, impide síntesis de ácido fólico.
Ef. adversos: mielodepresión, tox. pulmonar, nefrotoxicidad (dosis altas). Amplio espectro. Tb p.o.

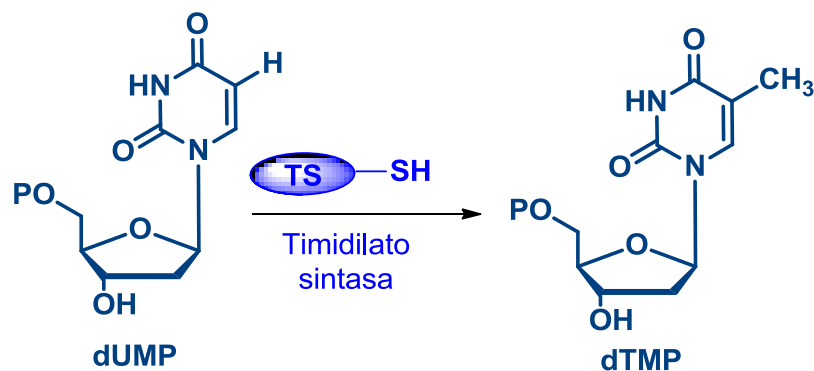
CITOSTÁTICOS

Antimetabolitos

•5-Fluorouracilo (análogo de pirimidinas)



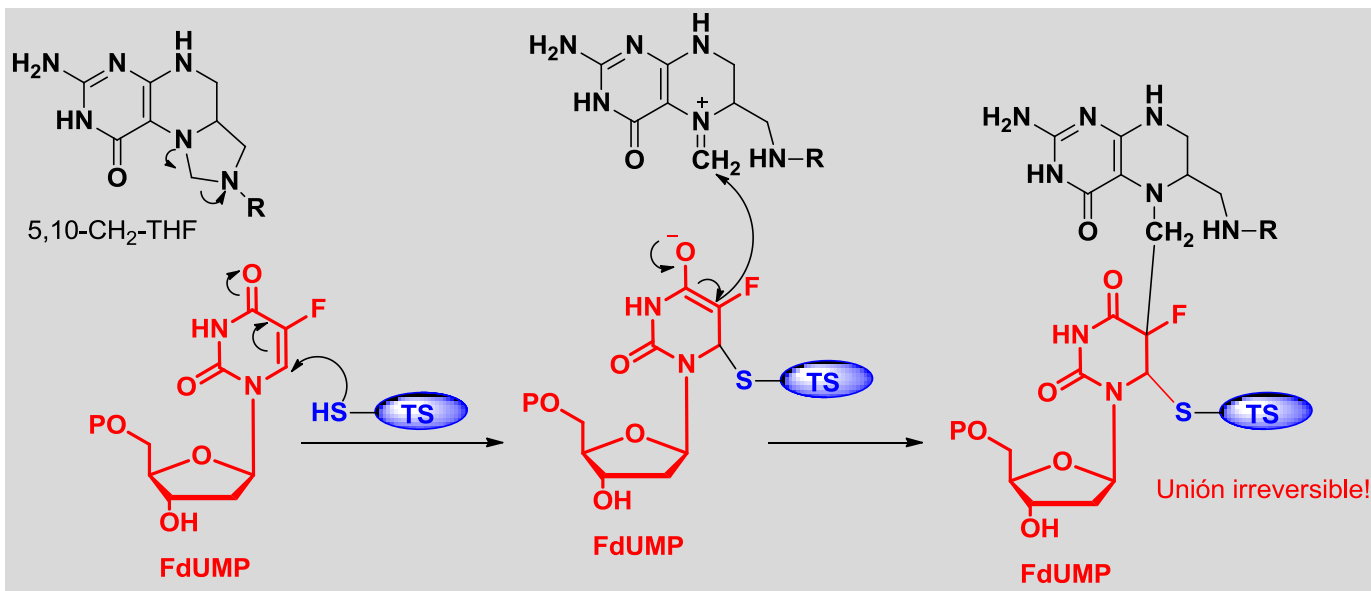
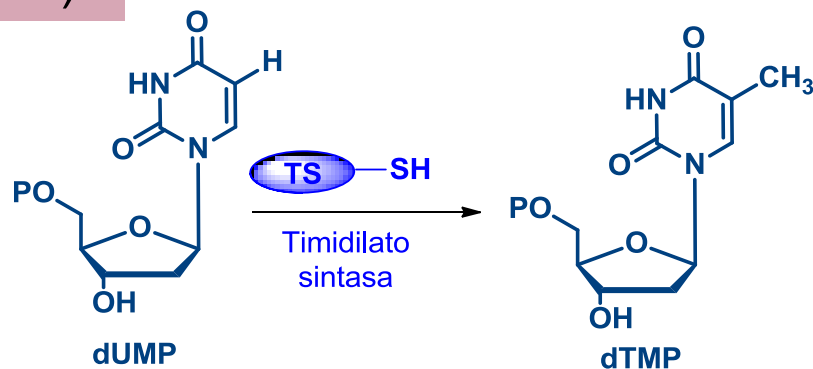
Profármaco inhibidor suicida de la enzima timidilato sintasa (TS)



CITOSTÁTICOS *Antimetabolitos*

•5-Fluorouracilo (análogo de pirimidinas)

Profármaco inhibidor suicida de la enzima timidilato sintasa (TS)

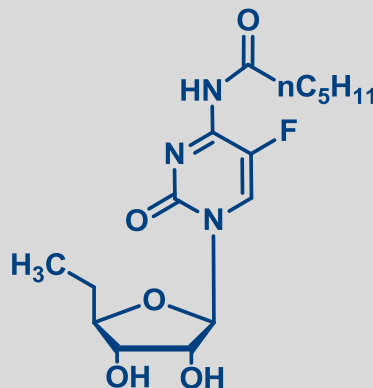


CITOSTÁTICOS

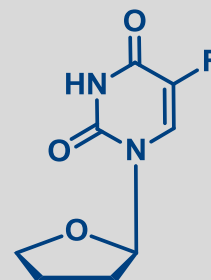
Antimetabolitos

•5-Fluorouracilo (análogo de pirimidinas)

PROFÁRMACOS



Capecitabina

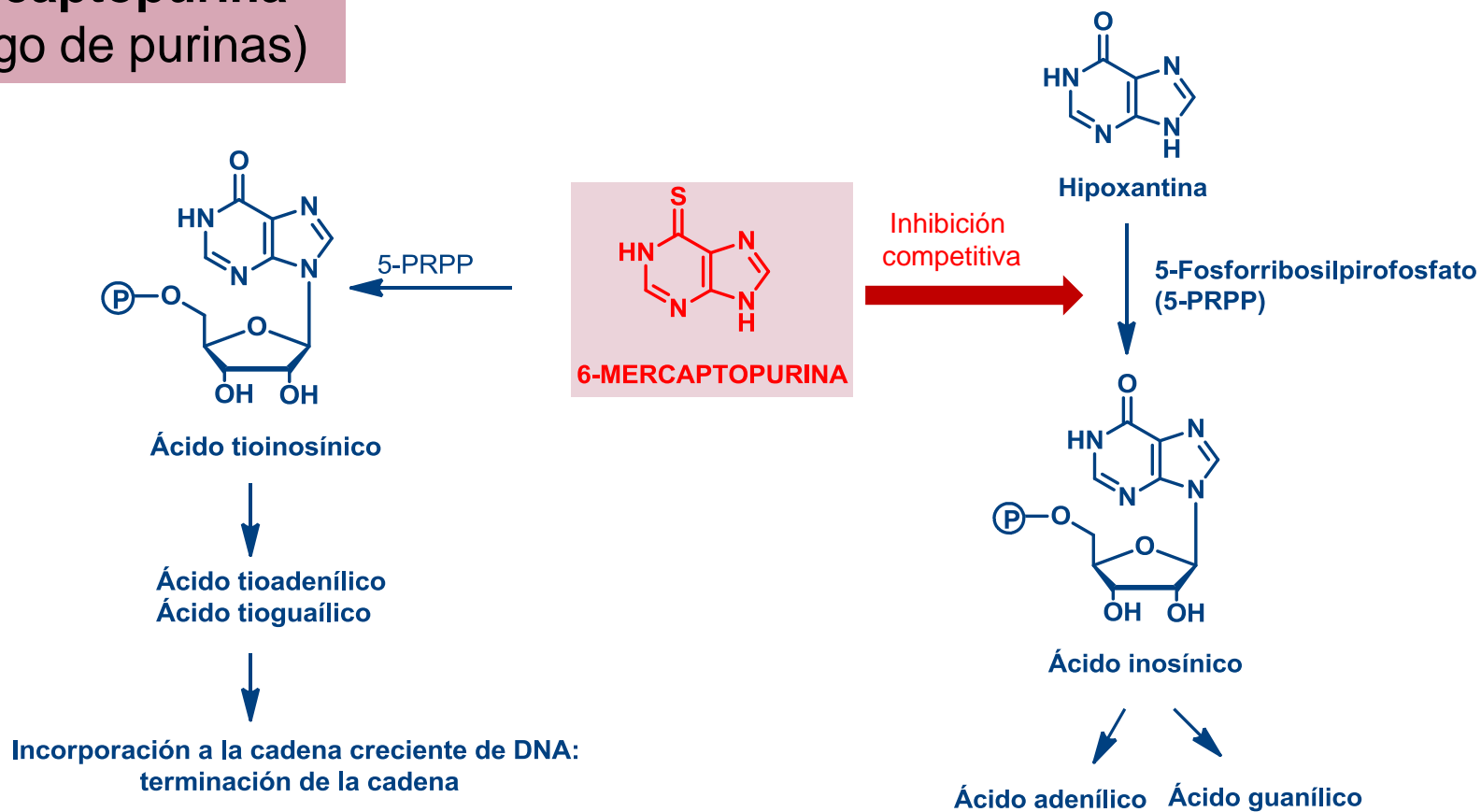


Ftorafur

CITOSTÁTICOS

Antimetabolitos

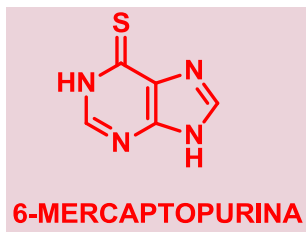
•6-Mercaptopurina (análogo de purinas)



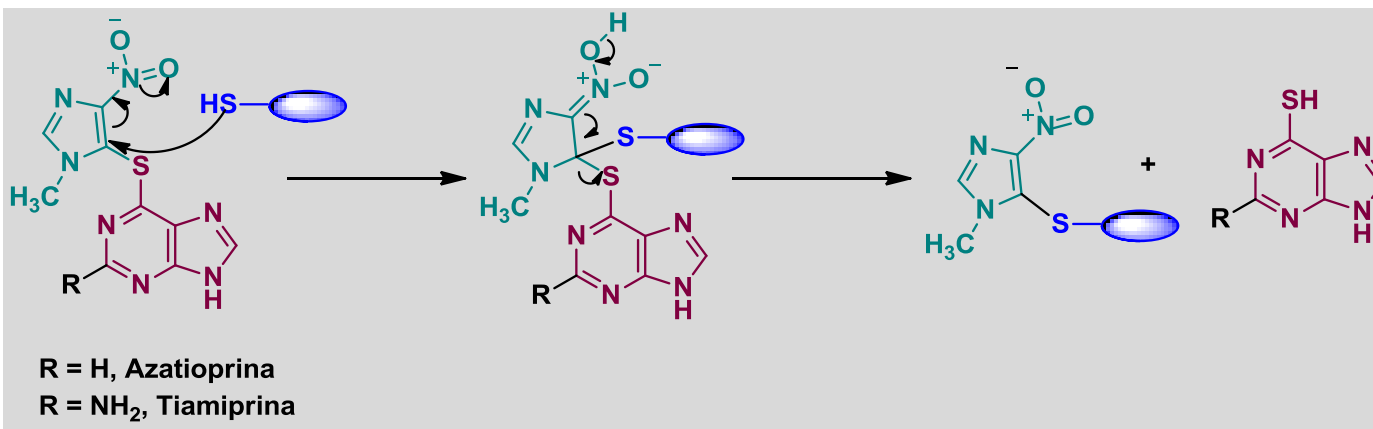
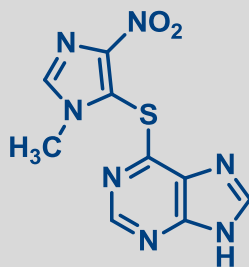
CITOSTÁTICOS

Antimetabolitos

•6-Mercaptopurina (análogo de purinas)



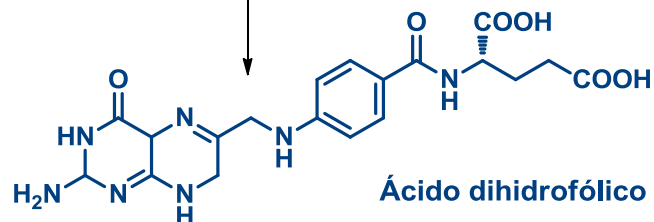
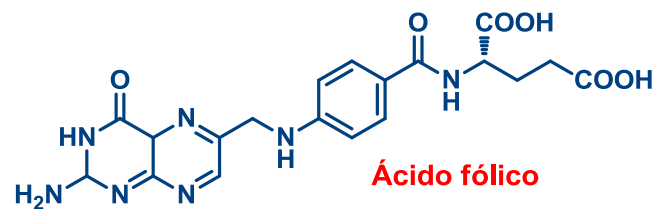
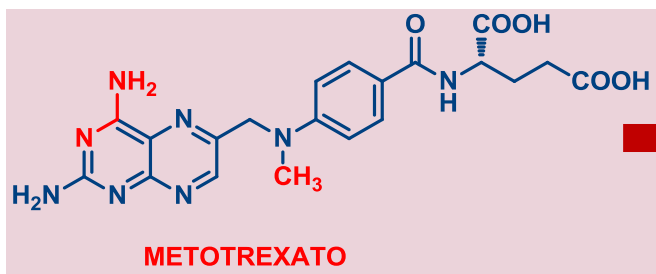
PROFÁRMACOS



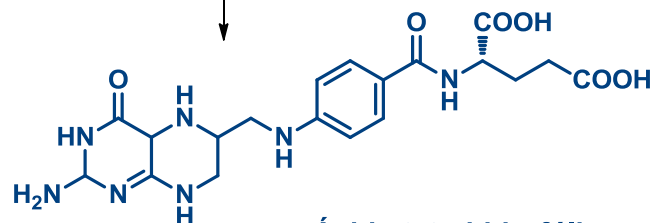
CITOSTÁTICOS

Antimetabolitos

- **Metotrexato**
(análogo ác. Fólico)



DIHIDROFOLATO
REDUCTASA



(esencial en la síntesis de bases púricas y pirimidínicas)

CITOSTÁTICOS

- Antimetabolitos
- **Antibióticos**
- Agentes alquilantes
- Complejos de platino
- Inhibidores de la mitosis
- Inhibidores de la topoisomerasa

- **Antraciclinas**
- **Bleomicina**
- **Actinomicina D**

CITOSTÁTICOS

- Antimetabolitos
- **Antibióticos**
- Agentes alquilantes
- Complejos de platino
- Inhibidores de la mitosis
- Inhibidores de la topoisomerasa

Doxorrubicina (antraciclina)

- Lesión del ADN
- Inhibición topoisomerasa II
- Vía intravenosa
- Amplio espectro.
- **No ciclo específico**

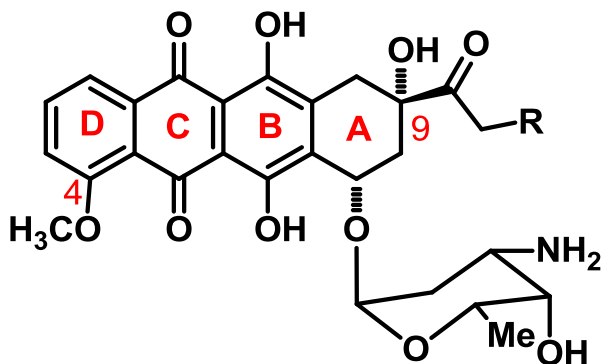
Lesiones cardíacas: insuficiencia cardíaca y arritmias (ACUMULATIVA)
Protección: Dexrazoxano

- Vesicante

CITOSTÁTICOS

Antibióticos

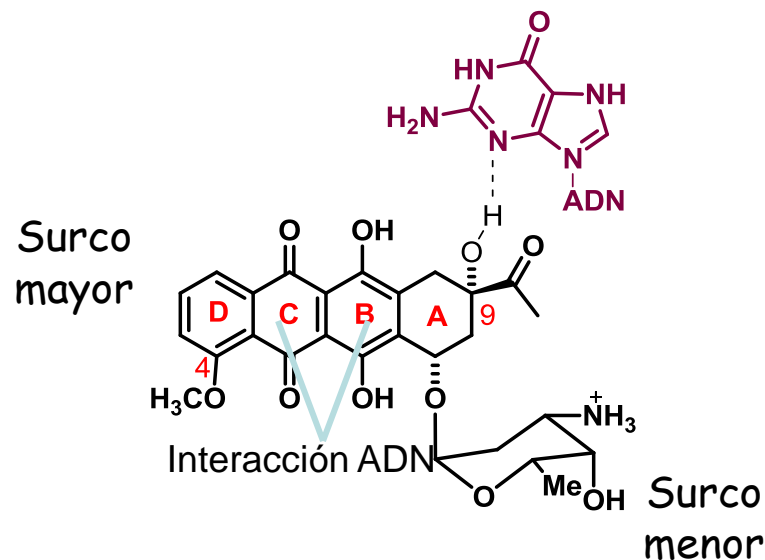
•Antraciclinas



R = H, Daunorrubicina (daunomicina)

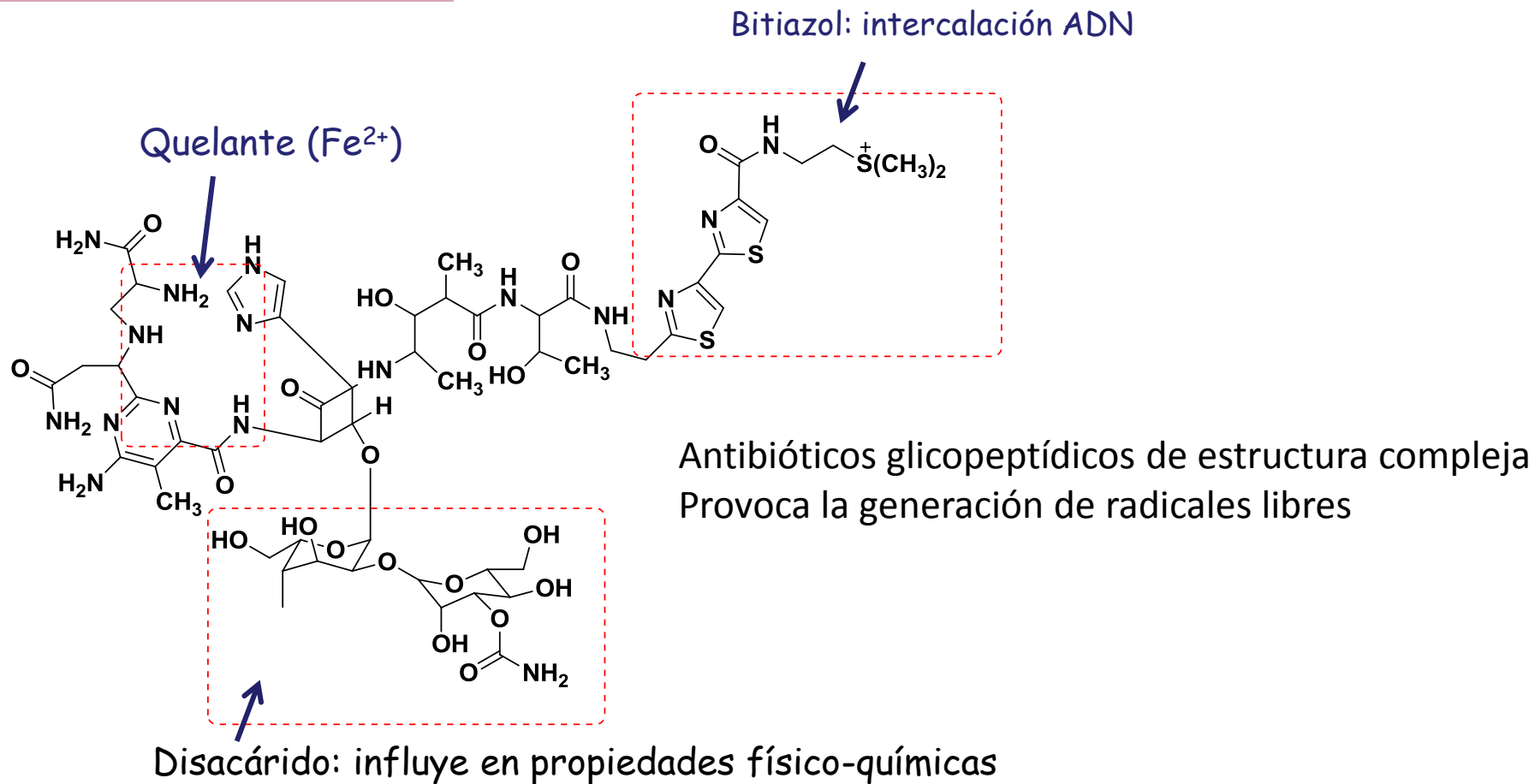
R = OH, Doxorrubicina (adriamicina)

Estabilización complejo ADN-daunorrubicina



CITOSTÁTICOS *Antibióticos*

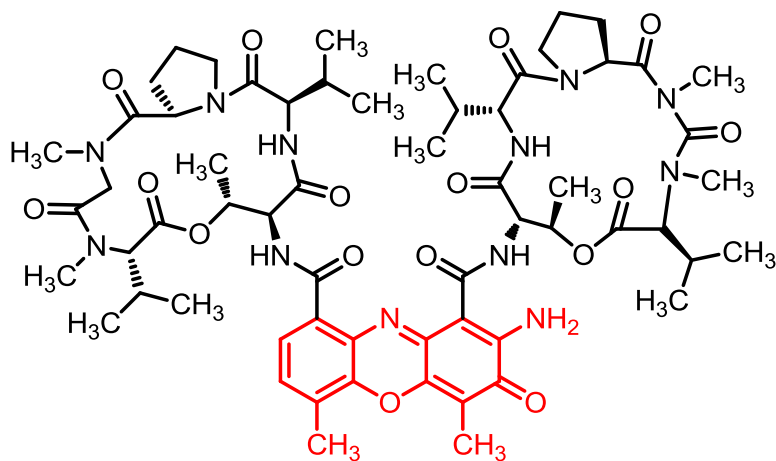
•Bleomicinas



CITOSTÁTICOS

Antibióticos

•Actinomicina D



CITOSTÁTICOS

- Antimetabolitos
- Antibióticos
- **Agentes alquilantes**
- Complejos de platino
- Inhibidores de la mitosis
- Inhibidores de la topoisomerasa

- Compuestos muy reactivos que forman uniones covalente con el ADN, lesionándolo gravemente.

CITOSTÁTICOS

- Antimetabolitos
- Antibióticos
- Agentes alquilantes
 - Complejos de platino
 - Inhibidores de la mitosis
 - Inhibidores de la topoisomerasa

Nitrosoureas: carmustina, lomustina, etc

Mostazas nitrogenadas: ciclofosfamidias

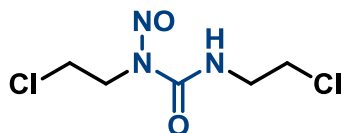
Hidracinas y derivados de tiazinas: procarbazona,

- ✓ leucemias crónicas,
- ✓ cáncer de pulmón,
- ✓ linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, mieloma múltiple
- ✓ cáncer de ovario, entre otros tumores

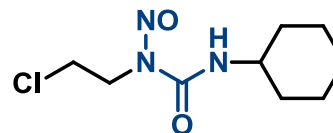
CITOSTÁTICOS

Agentes alquilantes

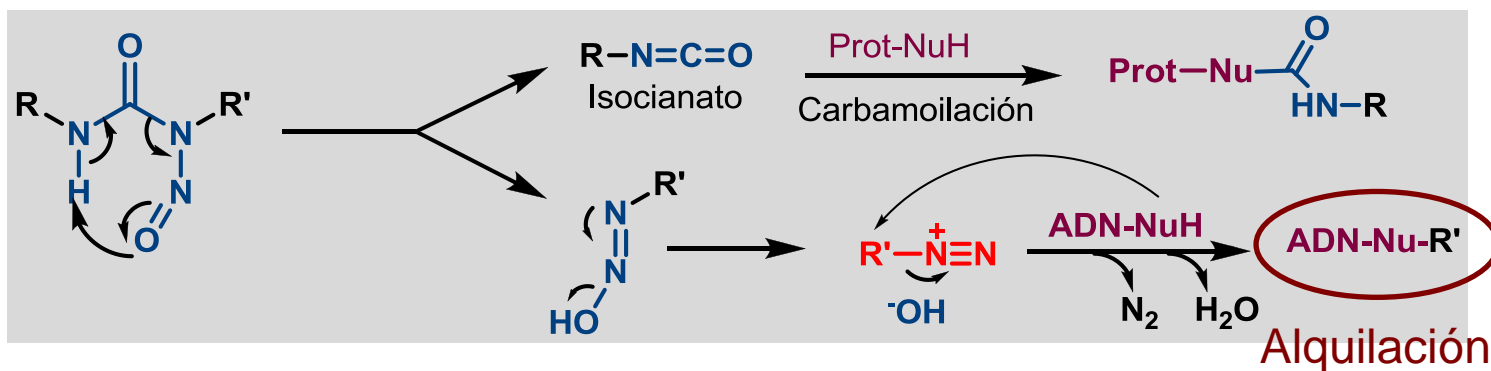
•Nitrosoureas



CARMUSTINA
(BCNU)



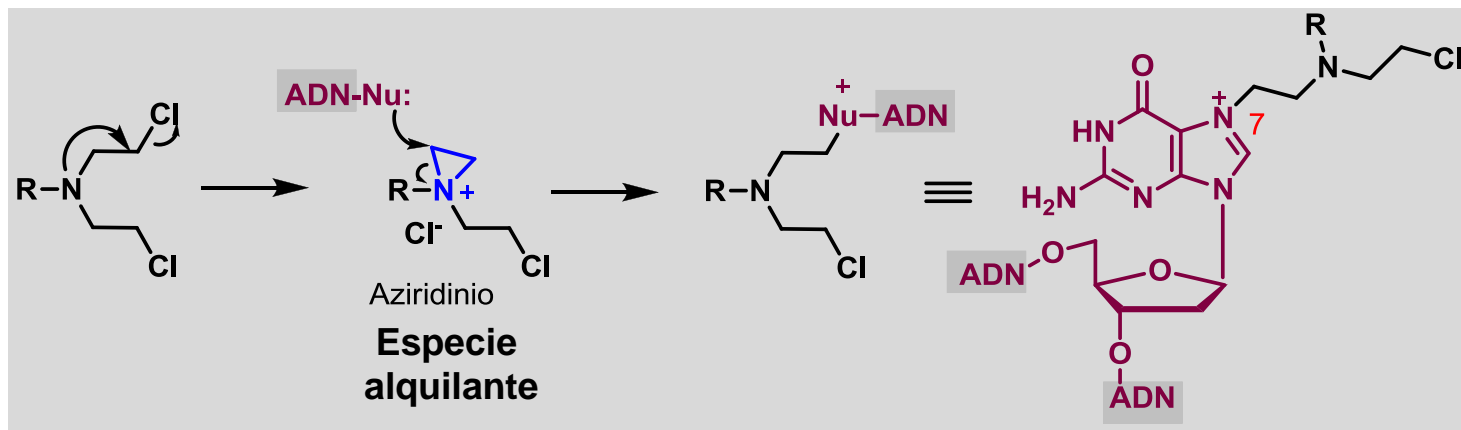
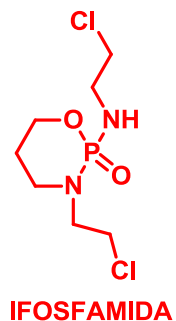
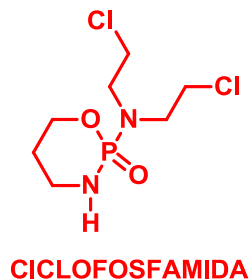
LOMUSTINA
(CCNU)



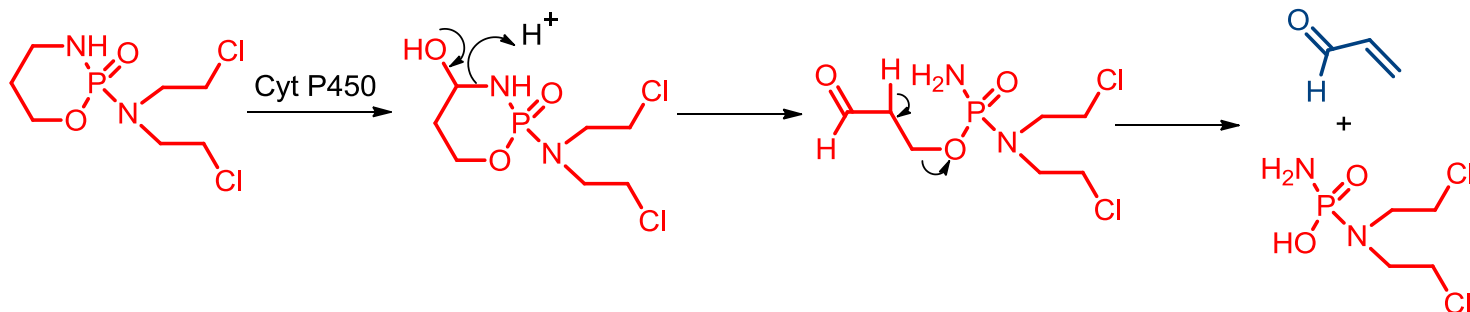
CITOSTÁTICOS

Agentes alquilantes

•Mostazas nitrogenadas



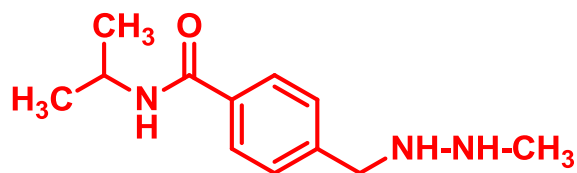
Activación:



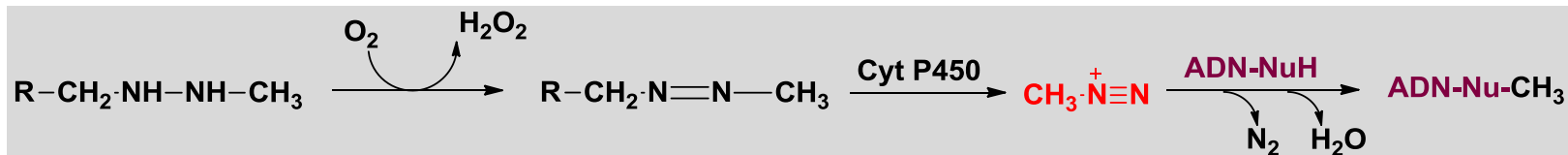
CITOSTÁTICOS

Agentes alquilantes

•Hidrazinas



PROCARBACINA



CITOSTÁTICOS

- Antimetabolitos
- Antibióticos
- Agentes alquilantes
- **Complejos de platino**
 - Inhibidores de la mitosis
 - Inhibidores de la topoisomerasa

- ✓ Cisplatino
- ✓ Carboplatino
- ✓ Oxaliplatino (análogo 3ª gen. Cisplatino)

CITOSTÁTICOS

- Antimetabolitos
- Antibióticos
- Agentes alquilantes
- **Complejos de platino**
- Inhibidores de la mitosis
- Inhibidores de la topoisomerasa

Cisplatino

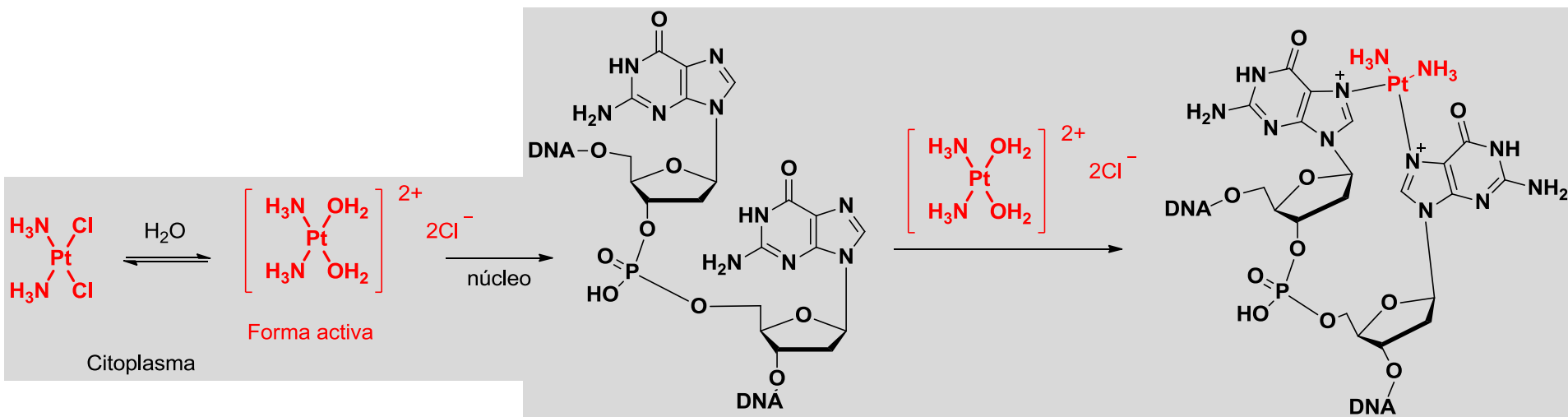
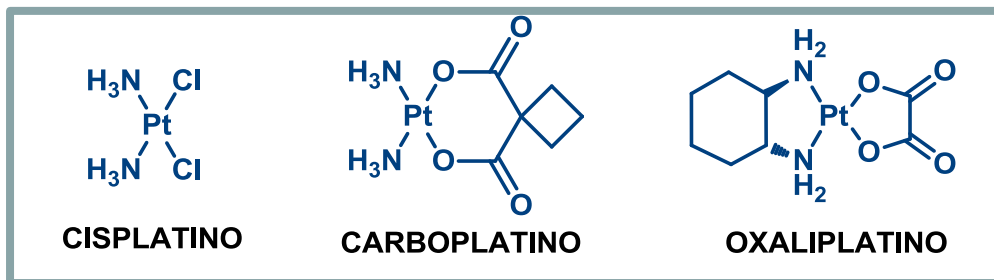
- Ciclo específico
- Vía i.v.
- Tumores sólidos: testículos y ovario

- **Nefrotóxico.** Ototoxicidad
- Mielotoxicidad baja

- ✓ cáncer de pulmón,
- ✓ cáncer de vejiga,
- ✓ tumores germinales,
- ✓ cáncer de ovario,
- ✓ cáncer de cabeza y cuello,
- ✓ cáncer de esófago, cáncer de estómago, etc.

CITOSTÁTICOS

Complejos de platino



CITOSTÁTICOS

- Antimetabolitos
- Antibióticos
- Agentes alquilantes
- Complejos de platino
- **Inhibidores de la mitosis**
- Inhibidores de la topoisomerasa

✓ Interaccionan con microtúbulos

- Específicos de fase M (detienen la mitosis)
 - Se unen a tubulina
- Amplio espectro.
- No deprime la médula ósea (vincristina)
- Vía i.v.

CITOSTÁTICOS

- Antimetabolitos
- Antibióticos
- Agentes alquilantes
- Complejos de platino
- **Inhibidores de la mitosis**
- Inhibidores de la topoisomerasa

ALCALOIDES DE LA VINCA

Vincristina

Vinblastina

TAXANOS

Paclitaxel

Docetaxel

Nuevos taxanos

ANÁLOGOS DE EPOTILONAS

- ✓ neoplasias hematológicas
- ✓ infomas y mieloma múltiple
- ✓ sarcomas de partes blandas
- ✓ neuroblastoma
- ✓ carcinoma microcítico de pulmón
- ✓ cáncer de vejiga, testículo y sarcoma de Kaposi



CITOSTÁTICOS

- Antimetabolitos
- Antibióticos
- Agentes alquilantes
- Complejos de platino
- **Inhibidores de la mitosis**
- Inhibidores de la topoisomerasa



✓ Interaccionan con microtúbulos

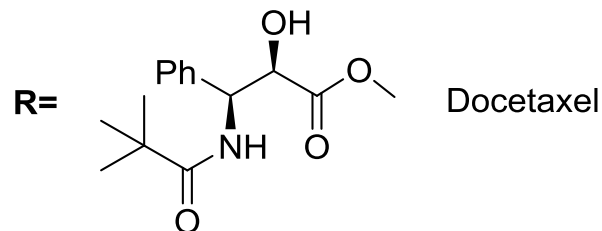
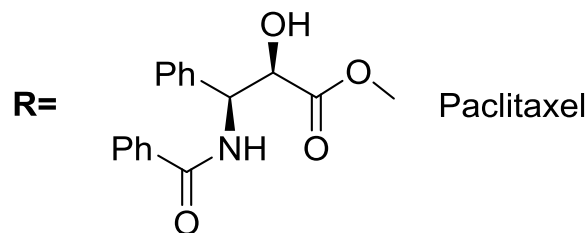
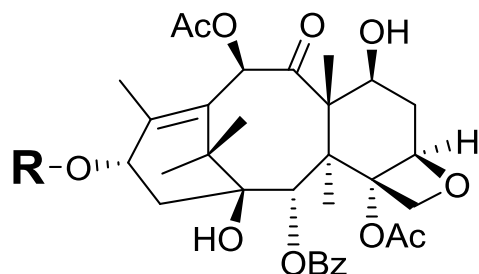


TAXANOS

Paclitaxel

Docetaxel

Nuevos taxanos



CITOSTÁTICOS

- Antimetabolitos
- Antibióticos
- Agentes alquilantes
- Complejos de platino
- **Inhibidores de la mitosis**
- Inhibidores de la topoisomerasa



✓ Interaccionan con microtúbulos



TAXANOS

Paclitaxel
Docetaxel
Nuevos taxanos

Inhibidores de Mitosis

i.v.

Gran interés: ovario, mama (metastásico), pulmón, cabeza y cuello, próstata...

- **Neuropatía periférica**
- **Bradicardia**
- **Reacc. de hipersensibilidad graves**

CITOSTÁTICOS

- Antimetabolitos
- Antibióticos
- Agentes alquilantes
- Complejos de platino
- Inhibidores de la mitosis
- **Inhibidores de la topoisomerasa**

- ✓ Enzimas que desempeñan un papel fundamental en la replicación, transcripción y reparación del ADN.
- ✓ Modifican la estructura terciaria de doble hélice del ADN sin alterar la secuencia de nucleótidos.
- ✓ En humanos se han identificado tres tipos de topoisomerasas (I, II y III).

CITOSTÁTICOS

- Antimetabolitos
- Antibióticos
- Agentes alquilantes
- Complejos de platino
- Inhibidores de la mitosis
- **Inhibidores de la topoisomerasa**

- ✓ Antraciclinas: adriamicina, doxorrubicinas liposomales
- ✓ Epipodofilotoxinas: etopósido, tenipósido
- ✓ Derivados de camptotecina: irinotecan, topotecan
- ✓ Actinomicina D.

CITOSTÁTICOS

- Antimetabolitos
- Antibióticos
- Agentes alquilantes
- Complejos de platino
- Inhibidores de la mitosis
- **Inhibidores de la topoisomerasa**

Inh. Topoisomerasa I

Camptotecinas

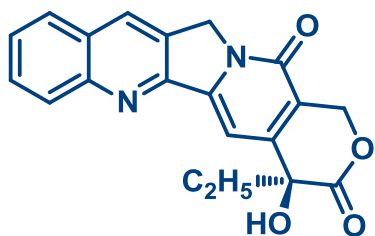
- Topotecan
 - En general, relativamente poco tóxicos
 - Amplio espectro antitumoral

CITOSTÁTICOS

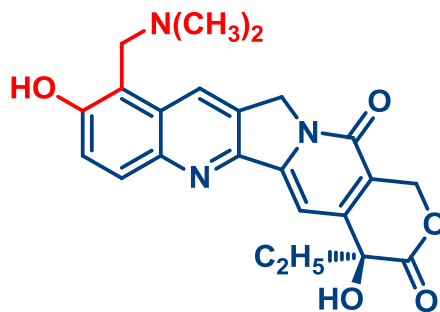
- Antimetabolitos
- Antibióticos
- Agentes alquilantes
- Complejos de platino
- Inhibidores de la mitosis
- Inhibidores de la topoisomerasa

Inh. Topoisomerasa I

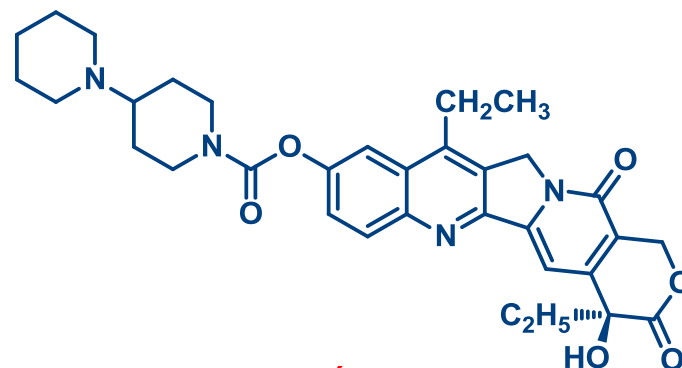
Camptotecinas



CAMPTOTECINA



TOPOTECÁN



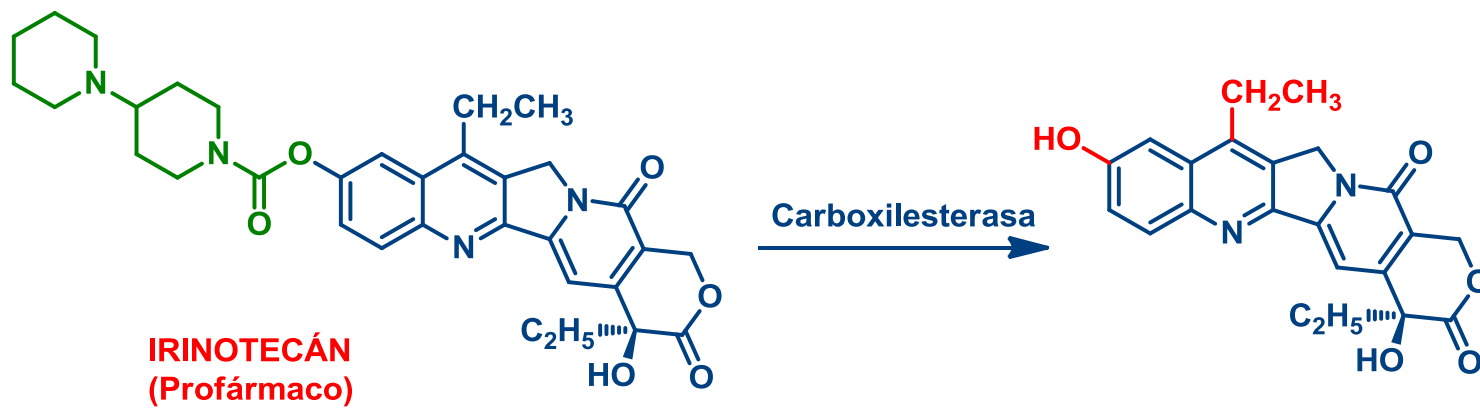
IRINOTECÁN
(Profármaco)

CITOSTÁTICOS

- Antimetabolitos
- Antibióticos
- Agentes alquilantes
- Complejos de platino
- Inhibidores de la mitosis
- Inhibidores de la topoisomerasa

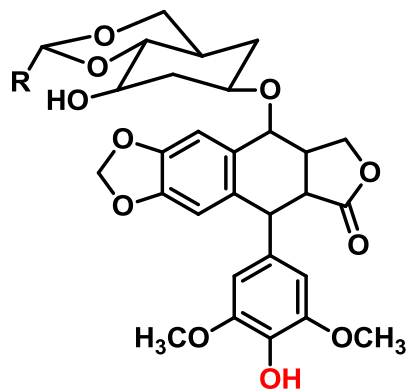
Inh. Topoisomerasa I

Camptotecinas



CITOSTÁTICOS

- Antimetabolitos
- Antibióticos
- Agentes alquilantes
- Complejos de platino
- Inhibidores de la mitosis
- Inhibidores de la topoisomerasa



R = CH₃, ETOPÓSIDO

R = 2-tenilo, TENOPÓSIDO

Inh. Topoisomerasa II

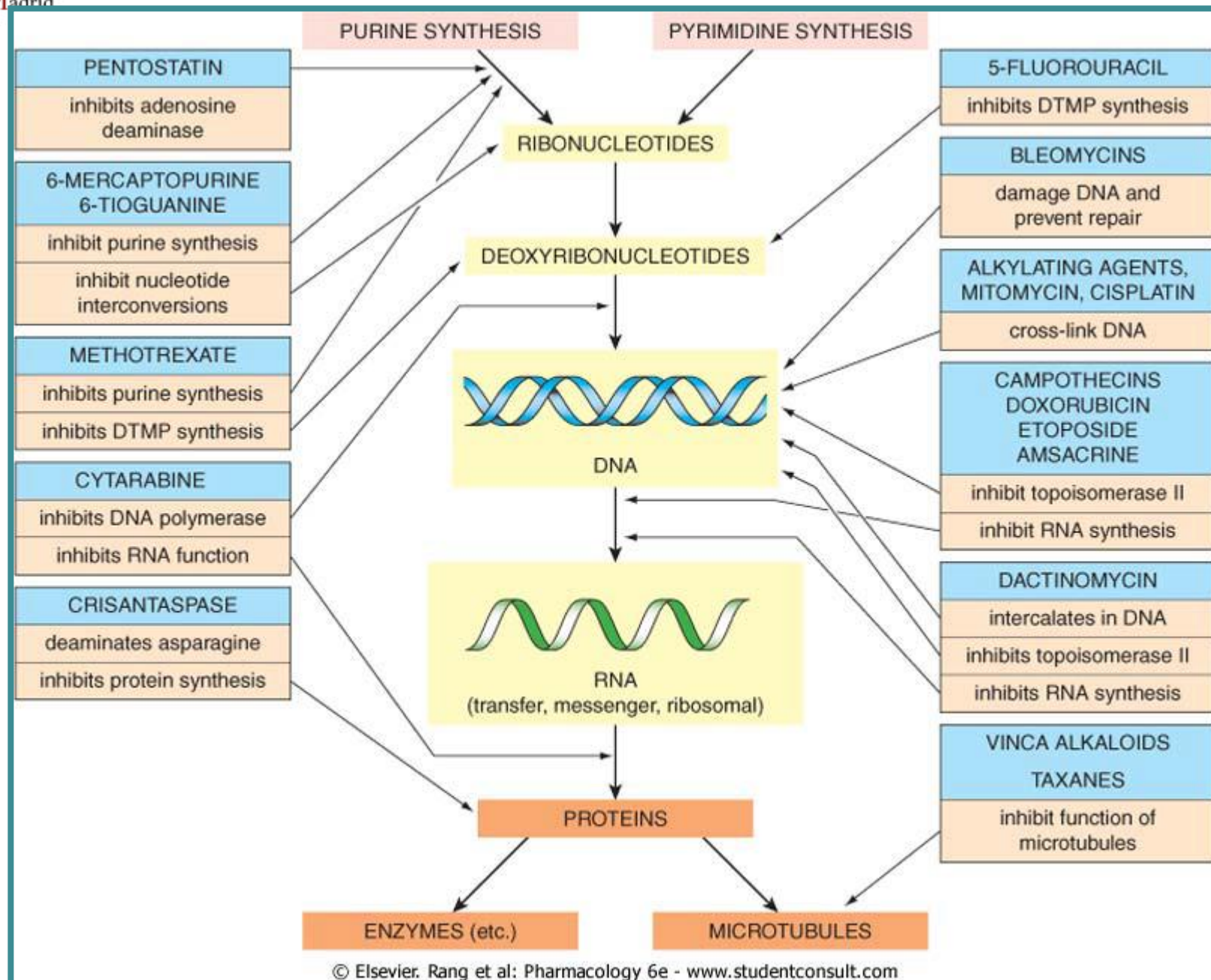
Alcaloides de podofilo

- Etopósido

– Destaca su actividad:

Cáncer de pulmón de célula
pequeña,
linfoma
carcinoma testicular

CITOSTÁTICOS



Fármacos Antineoplásicos

- Citotóxicos**

- Glucocorticoides**

- ↓ proliferación leucocitaria . Leucemias, linfomas

- Hormonas sexuales**

- Agonistas y antagonistas hormonales: tumores hormono dependientes (mama y próstata)→**Tratamiento paliativo**

- Anticuerpos monoclonales**

- Trastuzumab frente al receptor HER2 (EFGR). Cáncer de mama

- Rituximab frente al antígeno CD20. Linfomas no Hodgkin de linfocitos B.

- Modificadores de la respuesta biológica**

- Modifican las interacciones entre tumor y el organismo en que se aloja

- Citoquinas: IFN, IL-2**

- Inhibidores de la angiogénesis**

Tratamientos biológicos

Diseñados para bloquear de forma específica aspectos concretos de la **biología celular o tumoral** (no destrucción indiscriminada todas aquellas células que se reproducen rápidamente).

DIANAS

La generación y transmisión de la señal de crecimiento
Neoangiogénesis

FÁRMACOS

1. La generación y transmisión de la señal de crecimiento

Anticuerpos monoclonales contra receptores de membrana

Inhibidores de la tirosina quinasa

Inhibidores de mTor.

Tratamientos biológicos

Diseñados para bloquear de forma específica aspectos concretos de la **biología celular o tumoral** (no destrucción indiscriminada todas aquellas células que se reproducen rápidamente).

DIANAS

La generación y transmisión de la señal de crecimiento
Neoangiogénesis

FÁRMACOS

1. La generación y transmisión de la señal de crecimiento

Anticuerpos monoclonales contra receptores de membrana

Trastuzumab. generado contra el R Her- 2 ó Her-2 / neu ó erb-B2

Pertuzumab. parecido a trastuzumab. se une en un “punto de anclaje” distinto

Cetuximab. Panitumumab. dirigido contra R Her-1

Tratamientos biológicos

Diseñados para bloquear de forma específica aspectos concretos de la **biología celular o tumoral** (no destrucción indiscriminada todas aquellas células que se reproducen rápidamente).

DIANAS

La generación y transmisión de la señal de crecimiento
Neoangiogénesis

FÁRMACOS

1. La generación y transmisión de la señal de crecimiento

Inhibidores de la tirosina quinasa

Erlotinib. Gefitinib. R factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

Imatinib. Sunitinib. Sorafenib (oral)

Tratamientos biológicos

Diseñados para bloquear de forma específica aspectos concretos de la **biología celular o tumoral** (no destrucción indiscriminada todas aquellas células que se reproducen rápidamente).

DIANAS

La generación y transmisión de la señal de crecimiento
Neoangiogénesis

FÁRMACOS

1. La generación y transmisión de la señal de crecimiento

Inhibidores de mTor. se dirigen a inhibir la activación de la proteína mTor (*mammalian target of rapamycin*).

Everolimus. Temsirolimus

Tratamientos biológicos

Diseñados para bloquear de forma específica aspectos concretos de la **biología celular o tumoral**

FÁRMACOS

2. Antiangiogénicos

Actúan inhibiendo la producción de nuevos vasos sanguíneos que el tumor requiere para seguir creciendo.

Bevacizumab (i.v.)

Ac. Monoclonal no dirigido contra el R de membrana, sino contra un ligando. Se une al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) e impide que se una a su receptor.

Tratamientos biológicos

Diseñados para bloquear de forma específica aspectos concretos de la **biología celular o tumoral**

FÁRMACOS

AGENTES INMUNOMODULADORES

Mifamurtida

Ipilimumab

Tratamientos biológicos

Diseñados para bloquear de forma específica aspectos concretos de la **biología celular o tumoral**

FÁRMACOS

AGENTES HORMONALES (mama, próstata)

Abiraterona.- inhibidor de la producción de andrógenos por parte del sistema endocrino

WEBQUEST

PACLITAXEL

Introducción

Se propone el siguiente caso clínico:

Una mujer de 60 años se presenta a revisión para que seguir la evolución de su cáncer metastásico de ovario. Fue diagnosticada hace aproximadamente un año y el tratamiento inicial incluyó cirugía y un régimen quimioterápico basado en cis-platino. Desafortunadamente, ha sido diagnosticada recientemente con enfermedad recurrente. Actualmente sólo toma prometazina para evitar las náuseas y una combinación de hidroxiconona y acetaminofeno para paliar el dolor.

Tras el nuevo examen clínico, su estado físico general es normal, la herida de la cirugía ha cicatrizado totalmente, pero es diagnosticada con cáncer metastásico recurrente de ovario, y se le prescriben ciclos de tratamiento con quimioterápicos que incluyen paclitaxel.

Tareas

Conteste a las siguientes cuestiones:

- ¿Cuál es el mecanismo de acción del paclitaxel?
- Otros usos del paclitaxel.
- ¿Cuáles son los efectos adversos más comunes de dicho fármaco?
- Indica otros posibles tratamientos alternativos.
- Enumera los otros alcaloides derivados de plantas que se usan como agentes en quimioterapia antineoplásica.

Proceso

- El alumno deberá estudiar el contenido del tema de antitumorales incluido en la página web.
- Con la utilización de los recursos aconsejados a continuación, revisará la información disponible relacionada con los alcaloides antitumorales.
- Se contestará razonadamente a las cuestiones planteadas.

Recursos

A continuacion se incluye algunos links y referencias que pueden tener en cuenta:

- <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer>
- Toy EC, Loose DS, Rosenfeld GC, Briscoe D. Case files Pharmacology, 2ND Edition. 2008. Ed. Mc Graw Hill Medical.
- Abal M, Andreu JM, Barasoain I. Taxanes: microtubules and centrosome targets, and cell cycle dependent mechanism of action. Curr Cancer Drug Targets 2003; 3(3):193–203.
- Gradishar WJ. Albumin-bound paclitaxel: a next-generation taxane. Expert Opin Pharmacother 2006;7(8):1041–53.

Evaluación

El alumno será capaz de evaluar sus conocimientos comparando sus repuestas con las que aquí se proponen:

- Mecanismo de acción del paclitaxel: El paclitaxel es un diterpeno complejo que se obtiene de la corteza del tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia*). Promueve la formación e inhibe el desensamblaje de los microtúbulos estables (uniéndose a la tubulina) en la fase M del ciclo celular, resultando en un bloqueo de la agregación de los cromosomas y una inhibición de la mitosis.
- El paclitaxel es un antineoplásico de amplio espectro, que se utiliza además para el tratamiento de cáncer de mama, carcinoma microcítico de pulmón y sarcoma de Kaposi.
- Efectos adversos principales: mielosupresión, reacciones de hipersensibilidad graves, neuropatía periférica, bradicardia y efectos adversos gastrointestinales.
- Posibles tratamientos alternativos: combinación de ciclofosfamida-cisplatino.
- Alcaloides derivados de plantas con acción quimioterápica: vinblastina y vincristina (derivados de *Vinca rosea*), y etopósido (análogo semisintético de epotilonas, podofilotoxina presente en *Mandragora officinarum* y *Podophyllum peltatum*).

Conclusiones

- Una vez estudiado el caso clínico, el alumno comprenderá la farmacología relacionada con citostáticos inhibidores de la mitosis. Dicha información será de mucha utilidad para el estudio de la asignatura de Farmacología.
- Se propone la puesta en común de lo aprendido con los compañeros y un debate sobre las diferencias en las respuestas a las preguntas planteadas.

AGENT	SELECTED INDICATIONS	SELECTED TOXICITY (ACUTE AND DELAYED)
Vinblastine	Non-Hodgkin lymphomas, Hodgkin disease, breast cancer	Nausea and vomiting, myelosuppression, neurotoxicity, alopecia
Vincristine	Acute lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphomas, Hodgkin disease, multiple myeloma	Neurotoxicity is dose limiting. GI dysfunction, myelosuppression, muscular-skeletal disorders, aberrant antidiuretic hormone secretion (SIADH)
Vinorelbine	Non-small cell lung cancer, breast cancer	Myelosuppression is dose limiting. Nausea and vomiting, GI dysfunction, neurotoxicity, SIADH
Paclitaxel	Breast cancer and a wide variety of other solid tumors	Myelosuppression is dose-limiting. Nausea and vomiting, hypotension, arrhythmias, neurotoxicity
Etoposide	Testicular and ovarian germ cell cancers, lung cancers, acute lymphoblastic leukemia	Myelosuppression is dose-limiting. Nausea and vomiting, mucositis, hypotension

PREGUNTAS TEST

Which of the following classes of cancer chemotherapeutic agents bind tubulin and cause arrest of cells in metaphase?

- A. Alkylating agents
- B. Antimetabolites
- C. Taxanes
- D. Vinca alkaloids

Abraxane is often used to reduce hypersensitivity to which of the following drugs?

- A. Etoposide
- B. Paclitaxel
- C. Vinblastine
- D. Vincristine

Neurotoxicity is dose-limiting for which of the following drugs?

- A. Etoposide
- B. Methotrexate
- C. Paclitaxel
- D. Vincristine

Introducción

Se propone el siguiente caso clínico:

Un hombre de 66 años de edad acude a consulta por presentar alteraciones en la piel. Durante varios años ha tenido la piel escamosa, crecimientos ásperos de piel en su rostro, la frente y el cuero cabelludo, que han sido previamente tratados por otros médicos. Pero continúan dichos signos clínicos e incluso aparecen nuevos crecimientos anómalos en su cara. Tiene una larga historia de exposición al sol debido a su trabajo. Se le diagnosticó, en su momento, queratosis actínica. Actualmente toma una aspirina al día y pravastatina para regular los niveles de colesterol. Tras la nueva evaluación médica de las lesiones dérmicas, se le diagnostica melanoma que parece estar localizado y se le prescribe 5-fluorouracilo (5-FU).

Tareas

Conteste a las siguientes cuestiones:

- ¿Cuál es el mecanismo de acción del 5-FU?
- ¿Cuáles son los efectos adversos del 5-FU cuando se administra de forma sistemática?
- Otros usos del 5-FU.
- Indica otros posibles tratamientos alternativos.
- Enumera otros fármacos que actúan como antimetabolitos y su mecanismo de acción.

Proceso

- El alumno deberá estudiar el contenido del tema de antitumorales incluido en la página web.
- Con la utilización de los recursos aconsejados a continuación, revisará la información disponible relacionada con los fármacos que actúan como antimetabolitos.
- Se contestará razonadamente a las cuestiones planteadas.

Recursos

A continuación se incluye algunos links y referencias que pueden tener en cuenta:

- <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer>

- Toy EC, Loose DS, Rosenfeld GC, Briscoe D. Case files Pharmacology, 2ND Edition. 2008. Ed. Mc Graw Hill Medical.
- Chabner BA, Longo DL. Cancer Chemotherapy and Biotherapy, 4th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
- DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: Principles and Practices of Oncology, 7th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams and Wilkins, 2004.
- Perry MD. The Chemotherapy Source Book, 3rd ed. Baltimore (MD): Lippincott Williams and Wilkins, 2001.

Evaluación

El alumno será capaz de evaluar sus conocimientos comparando sus repuestas con las que aquí se proponen:

- Mecanismo de acción del 5-FU: se trata de un compuesto que actúan como antagonista de pirimidinas, por ser análogo a dichas moléculas. Tras una conversión compleja a 5-fluoro-2-deoxiuridina-5-monofosfato (se trata, pues, de un profármaco), inhibe covalentemente la enzima timidilato sintetasa y por tanto evita la correcta síntesis de DNA. Por otr
Es un compuesto que, por tanto, actúa de forma específica en la fase S del ciclo celular.
- El 5-FU se utiliza, además de para tratar carcinomas malignos de piel, para el tratamiento en terapia combinada o monoterapia de cáncer de mama, esófago, estómago, hígado (tumor primario), colon y recto. También se usa como paliativo de los carcinomas de seno, recto y colon cuando no pueda intervenir quirúrgicamente.
- Efectos adversos principales: Mielosupresión, náuseas, vómitos y caída de pelo. Si se administra por vía tópica, puede provocar enrojecimiento local, picor y sensación de quemazón.
- Posibles tratamientos alternativos de melanoma:
 - Antimetabolitos:

Metotrexato: antagonista del ácido fólico que se une al sitio catalítico de la dihidrofolato reductasa (DHFR) y reduce la síntesis de tetrahidrofolato, lo que resulta en una reducción de timidilato, y una inhibición indirecta de la síntesis del ADN, del ARN y de proteínas.

Mercaptopurina: no se conoce exactamente el mecanismo de acción de esta purina modificada. Como las purinas naturales, hipoxantina and guanina, se convierte a nucleótido por la enzima hipoxanthine-guanina fosforibosiltransferasa (HGPRT). El producto resultante, en este caso el ácido 6-tioinosínico, inhibe la interconversión de nucleótidos de purina.

Conclusiones

- Una vez estudiado el caso clínico, el alumno comprenderá la farmacología relacionada con citostáticos que actúan como antimetabolitos, y sus mecanismos de acción. Dicha información será de mucha utilidad para el estudio de la asignatura de Farmacología y Química Farmacéutica.
- Se propone la puesta en común de lo aprendido con los compañeros y un debate sobre las diferencias en las respuestas a las preguntas planteadas.

COMPREHENSION QUESTIONS

1] Resistance to methotrexate is a result of which of the following?

- A. Increased activity of glutathione transferases
- B. Increased cell thiol content
- C. Modification of DNA repair mechanisms
- D. Modification of the target enzyme DHFR

2] Which of the following agent forms an inhibitory ternary complex with the enzyme thymidylate synthetase?

- A. Cyclophosphamide
- B. Fluorouracil (5-FU)
- C. Mercaptopurine (6-MP)
- D. Methotrexate (MTX)

3] Which of the following is true in general of combination cancer chemotherapy?

- A. It is administered during several cycles of treatment.
- B. It is less effective than monotherapy.
- C. It includes at least two drugs with similar dose-limiting toxicities.
- D. It includes one drug that has no inherent therapeutic activity.

Un paciente del sexo femenino, de 45 años de edad, acude al Servicio médico del Hospital de referencia por notar un cansancio duradero, de más de 2 meses, sin presentar ningún síntoma clínico relevante. Es una paciente fumadora desde los 20 años y consumidora ocasional de bebidas alcohólicas (sobre todo, los fines de semana). Después de realizarle varias pruebas, el especialista deriva a la paciente al servicio de Oncología. Finalmente, se diagnostica un cáncer de pulmón y se inicia el tratamiento hospitalario con Cisplatino, en ciclos programados.

Indicar:

- a) Pronóstico de la paciente con el diagnóstico y tratamiento asignados.
- b) Mecanismo de acción del fármaco antitumoral
- c) Posibles efectos adversos/secundarios derivados de la medicación.
- d) Posibles tratamientos alternativos.

Respuestas:

- a) *El pronóstico depende de la extensión y existencia o no, de metástasis en la paciente. Se le ha propuesto un tratamiento en ciclos, vía intravenosa y por tanto, de uso hospitalario, muy extendido y bien protocolizado.*
- b) *El cisplatino es un fármaco antitumoral perteneciente al grupo de Derivados de platino. Es un compuesto muy reactivo que se une al ADN mediante enlaces covalentes, muy estables y que impiden la replicación de la célula tumoral.*
- c) *El cisplatino es un fármaco con toxicidad elevada, sobre todo a nivel renal (nefrotoxicidad), aunque también puede provocar problemas auditivos (ototoxicidad); sin embargo, su toxicidad a nivel de médula ósea es baja.*
- d) *Agentes alquilantes como las Nitrosoureas (p. ej., Carmustina) o las Mostazas nitrogenadas (Ciclofosfamidias). Si se trata de un cáncer de pulmón microcítico, también podrían utilizarse fármacos inhibidores de la mitosis como los Taxanos, aunque éstos presentan efectos adversos más graves .*

Indique cuál de las siguientes afirmaciones es **INCORRECTA**

- a. El tamoxifeno es un antagonista estrogénico en todos los tejidos
- b. En mujeres con útero con terapia hormonal sustitutiva además de estrógenos se deben administrar progestágenos con bajo efecto aterogénico
- c. Durante la menopausia, no se recomienda la terapia sustitutiva con estrógenos en pacientes con historia de cáncer de mama hormona-dependiente

Cuál de los siguientes anticuerpos monoclonales actúa como inhibidor de tirosinquinasa:

- a. Trastuzumab
- b. Erlotinib
- c. Everolimus

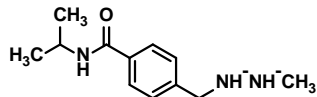
Cuál de las siguientes afirmaciones sobre citostáticos es Falsa

- a. A mayor velocidad de crecimiento tumoral, mayor respuesta al tratamiento farmacológico
- b. Provocan una alteración celular en la síntesis de ácidos nucleicos, pero no afectan a la división celular o síntesis de proteínas
- c. Las células en reposo cinético son más resistentes a quimioterapia que en fase de división

En relación con vinblastina y vincristina es falso que:

- a. Son alcaloides con actividad antitumoral, específicos de fase M.
- b. modifican la estructura terciaria de doble hélice del ADN sin alterar la secuencia de nucleótidos.
- c. Su mecanismo de acción se caracteriza por su unión a la tubulina, provocando la rotura del huso mitótico

- 1) El fármaco procarbazona, mostrado a continuación, debe su acción farmacológica a la presencia en su estructura de:



- a) El grupo nitrosourea
b) El grupo hidracina
c) El grupo aziridina
- 2) Los agentes alquilantes deben su actividad anticancerígena
- a) A la formación de un centro muy electrofílico tras la activación del profármaco que será atacado por grupos nucleófilos del ADN, creando así enlaces covalentes.
b) A la formación de un centro muy nucleofílico tras la activación del profármaco que atacará a los grupos electrófilos del ADN, creando así enlaces covalentes.
c) A la inhibición suicida de enzimas que intervienen en la síntesis de ácidos nucleicos mediante la formación de enlaces covalentes tras el ataque de residuos nucleofílicos de dichas proteínas
- 3) El 5-fluorouracilo es un inhibidor enzimático con actividad anticancerígena,
- a) Es un fármaco
b) Es un profármaco
c) Es un metabolito activo
- 4) El metotraxato es un inhibidor enzimático con actividad anticancerígena, que enzima inhibe:
- a) ADN polimerasa
b) Timidilato sintetasa
c) Dihidrofólico reductasa

ANTINEOPLASTIC CHEMOTHERAPY

Administration of several drugs capable of interfering the cell cycle and induce cell destruction

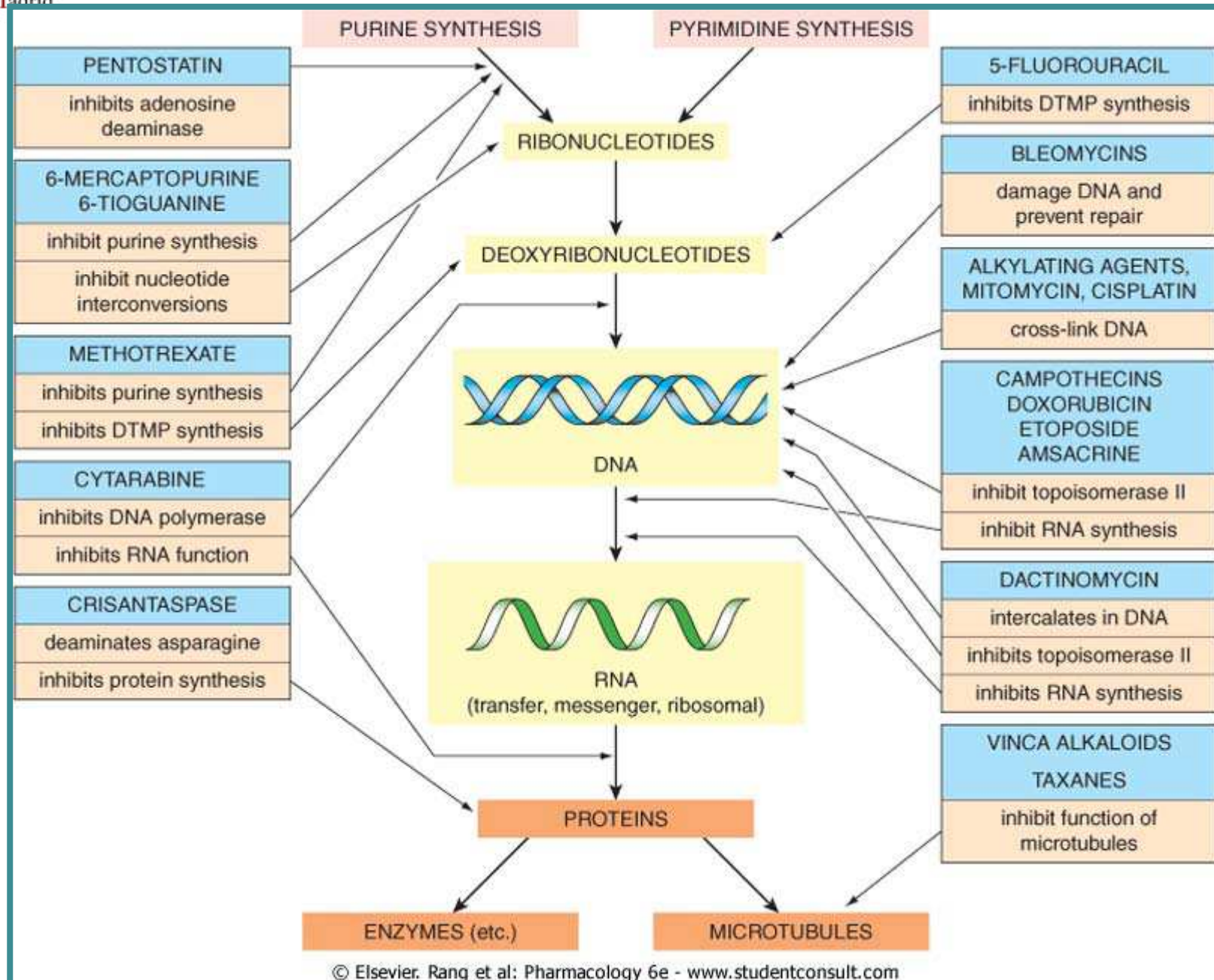
Systemic distribution. Local or general effect
Capable of acting on malign cells placed far from the place of administration

INHIBITION OF CELL GROWTH BY:

- ✓ **Acting on synthesis and function of macromolecules**
- ✓ **Acting on cytoplasmatic organization**
- ✓ **Acting on synthesis and function of cell membrane**
- ✓ **Acting on the enviroment surrounding tumoral cell**



ANTITUMORAL



ANTITUMORAL DRUGS

•Antimetabolites

- Antibiotics
- Alkylating agents
- Platinum complex
- Mitosis inhibitors
- Topoisomerase inhibitors

- Analogous of normal metabolites
- Block/ discontinue synthesis of purine and pyrimidin derivatives



interference with RNA and DNA
synthesis

Phase S specific

ANTITUMORAL DRUGS

•Antimetabolites

- Antibiotics
- Alkylating agents
- Platinum complex
- Mitosis inhibitors
- Topoisomerase inhibitors

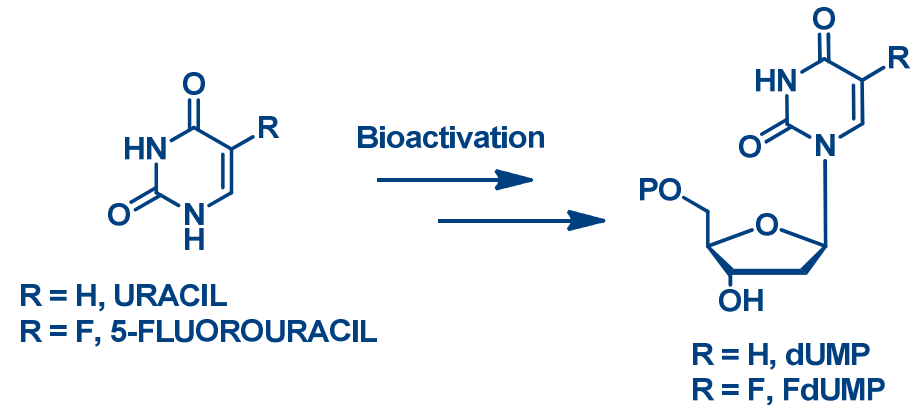
- **5-Fluorouracil** (pyrimidine analogous)
- **6-Mercaptopurin** (purine analogous)
- **Metotrexate** (folic acid analogous)

Metotrexate inhibits dihydrofolate reductase and block folic acid synthesis
Adverse effects: bone marrow-depression, lung toxicity, kidney toxicity (at high doses)
Wide spectrum (also *per os*)

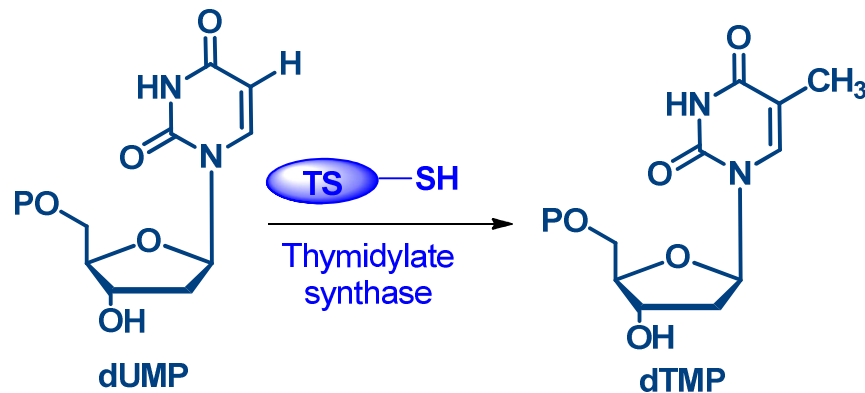
ANTITUMORAL DRUGS

Antimetabolites

•5-Fluorouracil (pyrimidine analogous)



Suicide Prodrug which inhibits Thymidilate synthase (TS)

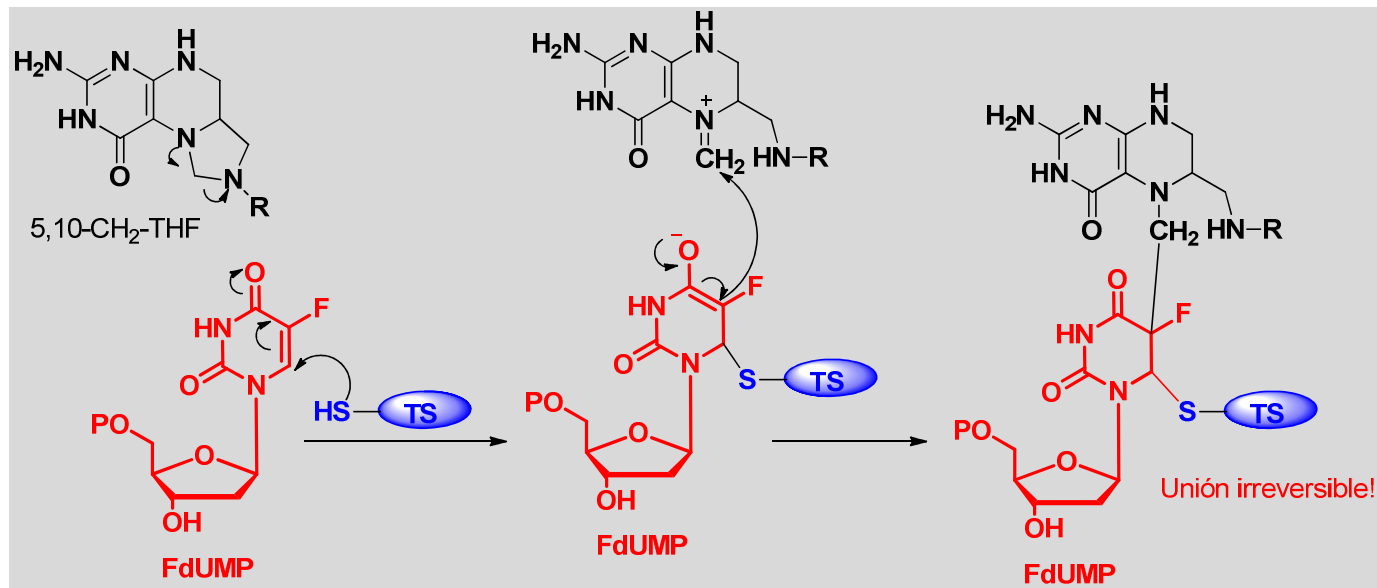
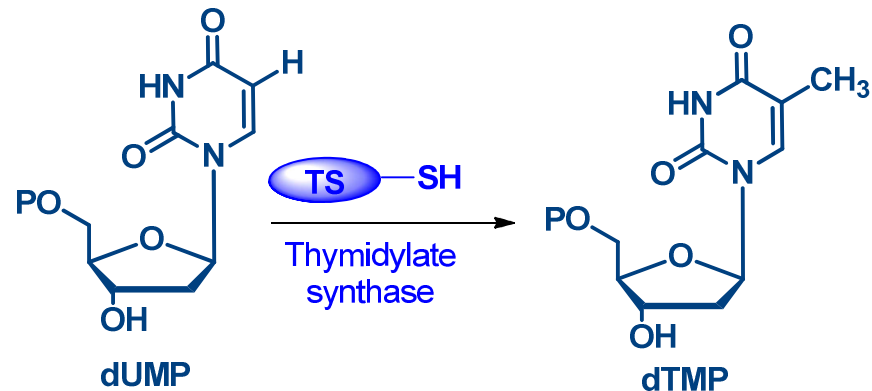


ANTITUMORAL DRUGS

Antimetabolites

•5-Fluorouracil (pyrimidine analogous)

Suicide Prodrug which inhibits Thymidylate synthase (TS)

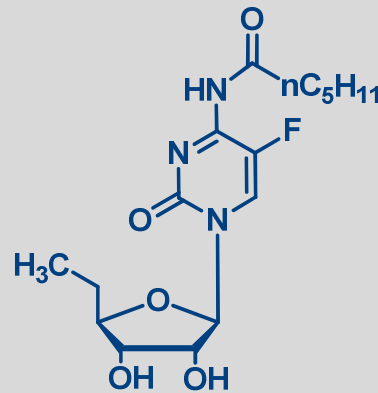


ANTITUMORAL DRUGS

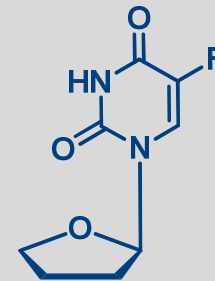
Antimetabolites

- **5-Fluorouracil**
(pyrimidine analogous)

PRODRUGS



Capecitabine

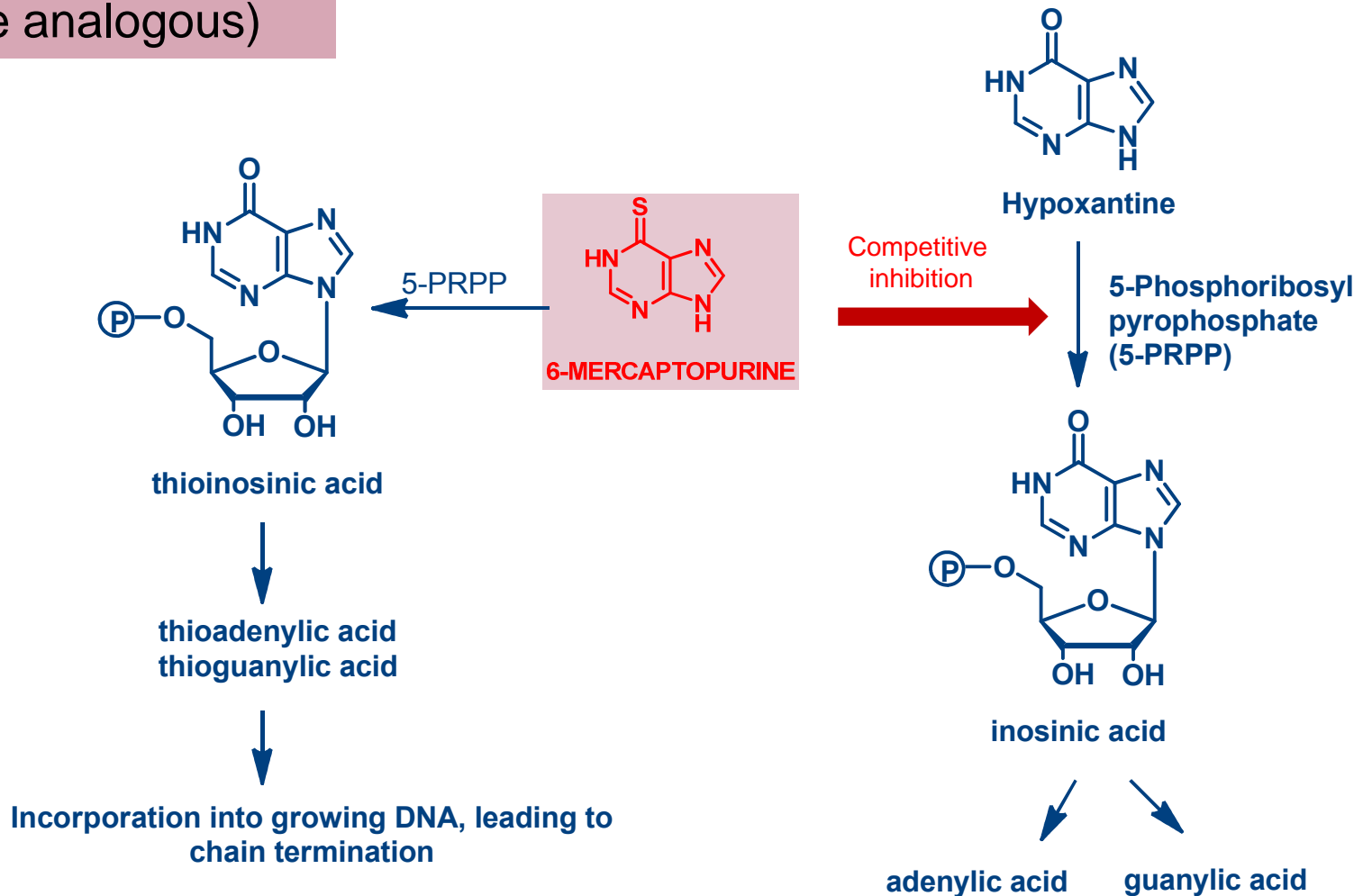


Ftorafur

ANTITUMORAL DRUGS

Antimetabolites

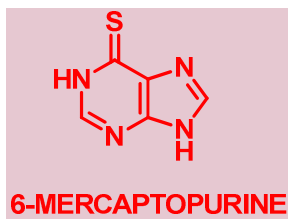
•6-Mercaptopurine (purine analogous)



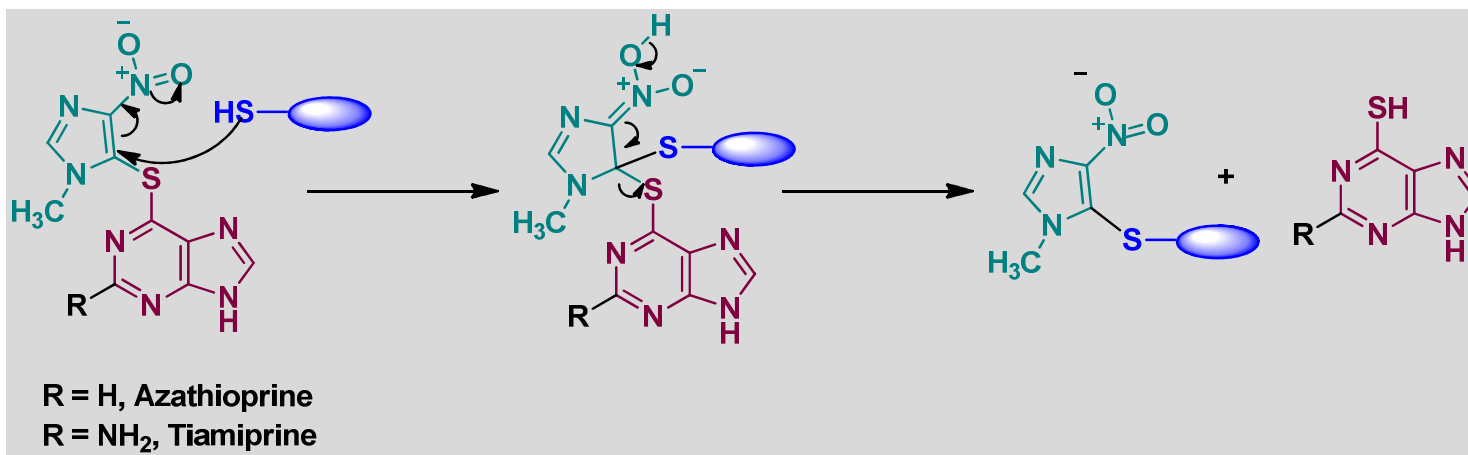
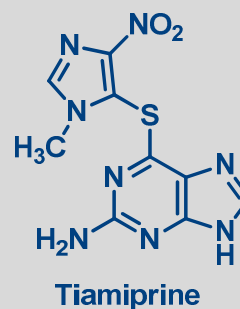
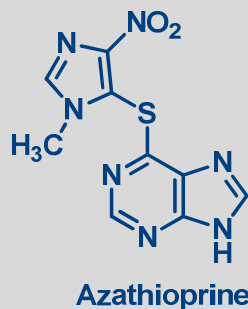
ANTITUMORAL DRUGS

Antimetabolites

- **6-Mercaptopurine**
(purine analogous)



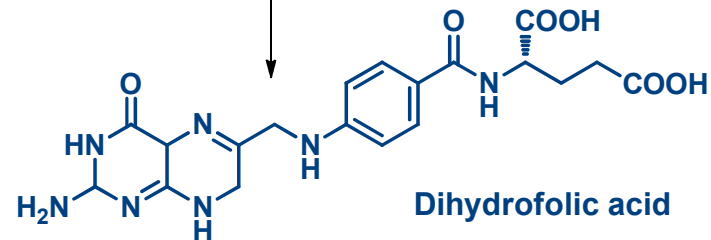
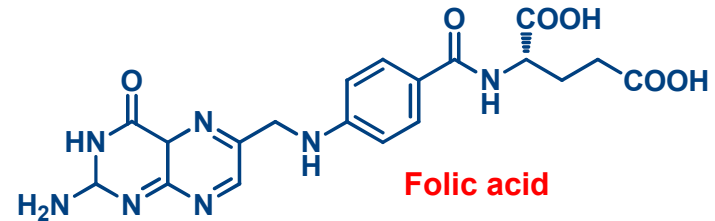
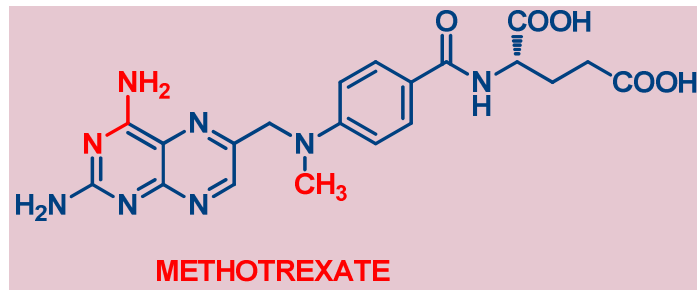
PRODRUGS



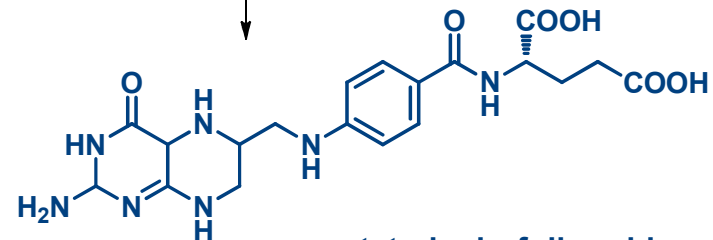
ANTITUMORAL DRUGS

Antimetabolites

- **Methotrexate**
(folic acid analogous)



DIHYDROFOLATO
REDUCTASE



(involved in the synthesis of the DNA building blocks)

ANTITUMORAL DRUGS

- Antimetabolites
- **Antibiotics**
 - Alkylating agents
 - Platinum complex
 - Mitosis inhibitors
 - Topoisomerase inhibitors

- **Antraciclins**
- **Bleomicin**
- **Actinomycin D**

ANTITUMORAL DRUGS

- Antimetabolites
- Antibiotics
- Alkylating agents
- Platinum complex
- Mitosis inhibitors
- Topoisomerase inhibitors

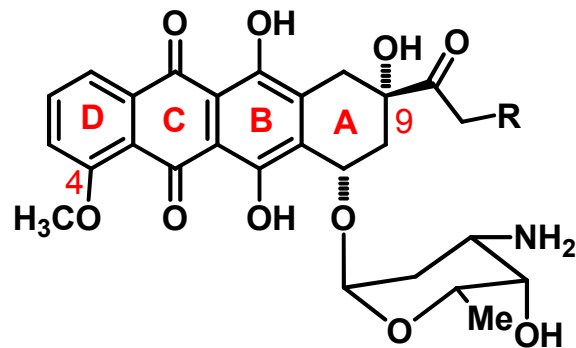
Doxorubicin (antraciclin)

- DNA lesion
- Topoisomerase II inhibition
- Intravenous administration
- Wide spectrum
- **No specific cycle**

Cardiac injury: cardiac insufficiency and arrhythmia (CUMULATIVE)
Protection with Dexrazoxan

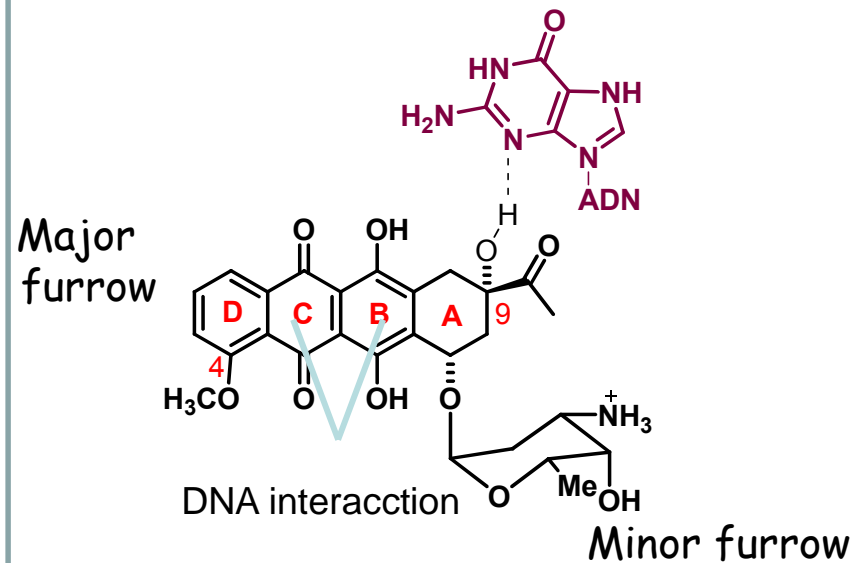
ANTITUMORAL DRUGS *Antibiotics*

•Antraciclins



R = H, Daunorubicin (daunomycin)
R = OH, Doxorubicin (adriamycin)

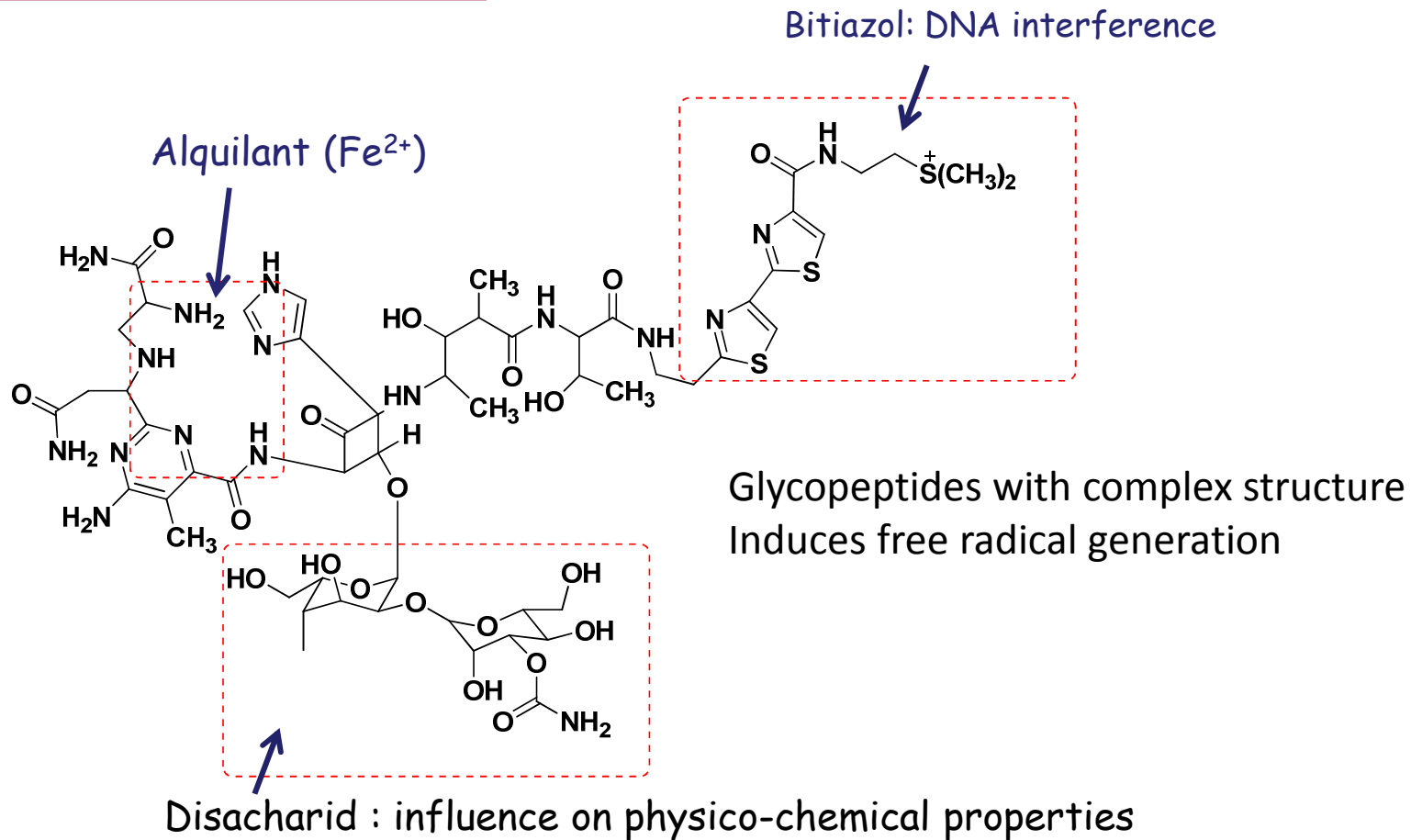
DNA-daunorubicin complex stabilization



ANTITUMORAL DRUGS

Antibiotics

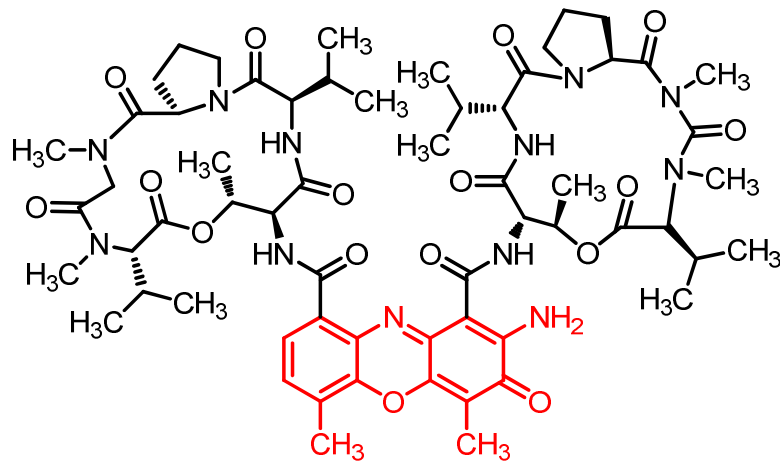
•Bleomycins



ANTITUMORAL DRUGS

Antibiotics

•Actinomycin D



ANTITUMORAL DRUGS

- Antimetabolites
- Antibiotics
- **Alkylating Agents**
 - Platinum complex
 - Mitosis inhibitors
 - Topoisomerase inhibitors

- Highly reactive compounds which form covalent links with DNA chain

ANTITUMORAL DRUGS

- Antimetabolites
- Antibiotics
- **Alkylating agents**
 - Platinum complex
 - Mitosis inhibitors
 - Topoisomerase inhibitors

Nitrosourea: Carmustin, Lomustin

Nitrogen mustard : Cyclophosphamides

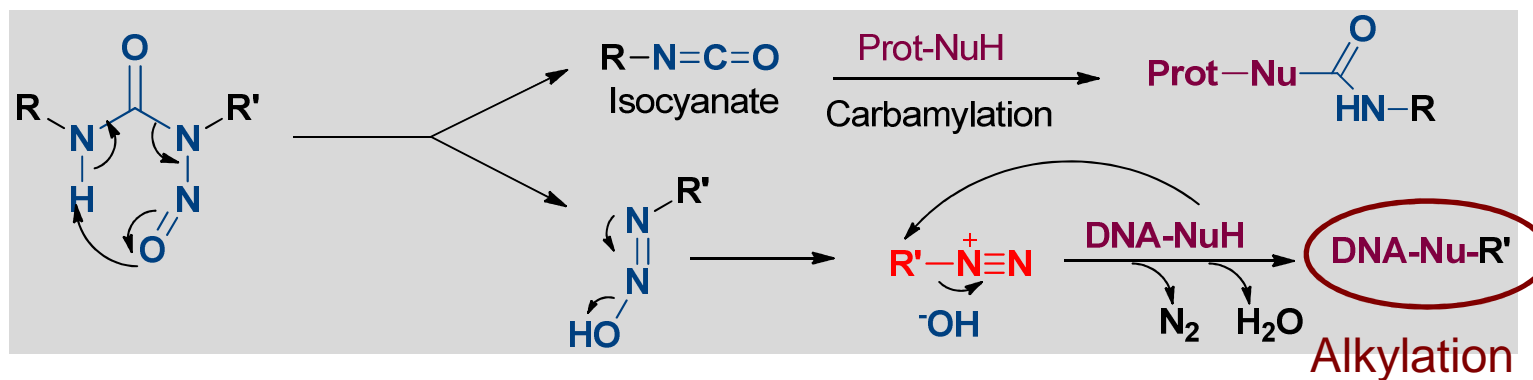
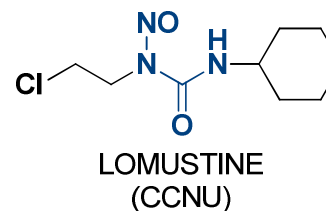
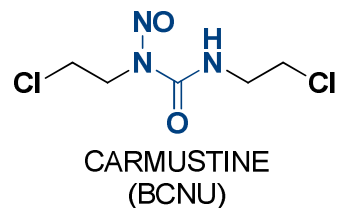
Hydrazine and thiazine derivatives: Procarbazine

- ✓ Chronic leukemia
- ✓ Lung cancer
- ✓ Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma, multiple myeloma
- ✓ Ovary cancer, and others

ANTITUMORAL DRUGS

Alkylating agents

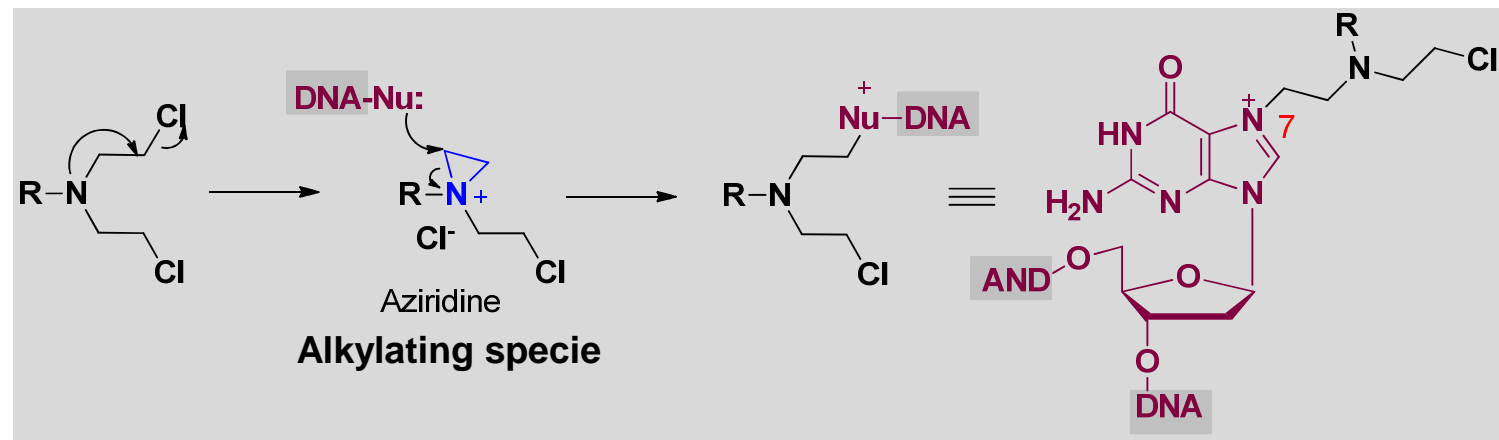
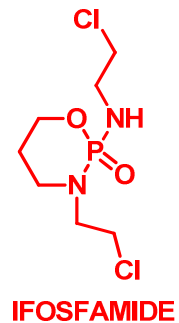
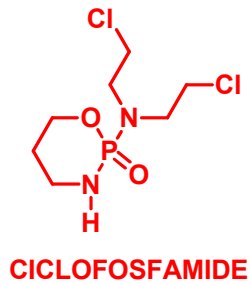
•Nitrosourea



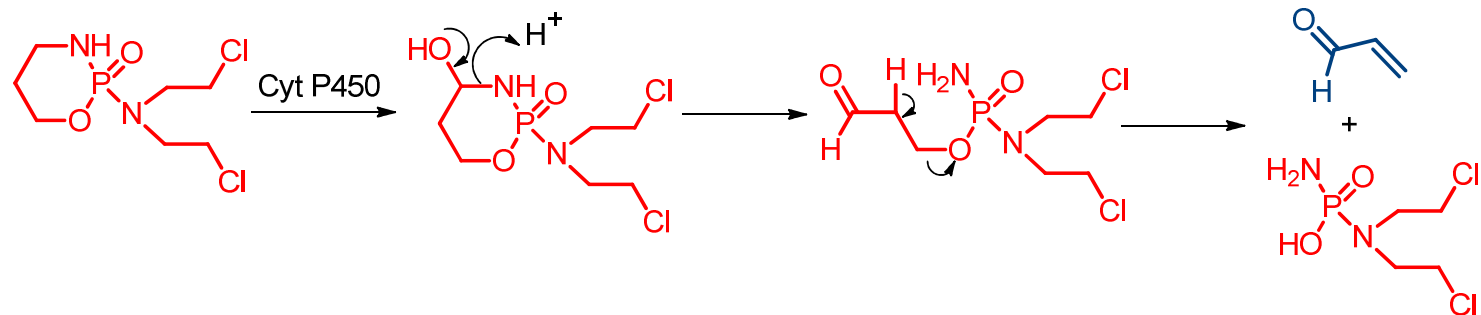
ANTITUMORAL DRUGS

Alkylating agents

•Nitrogen mustards



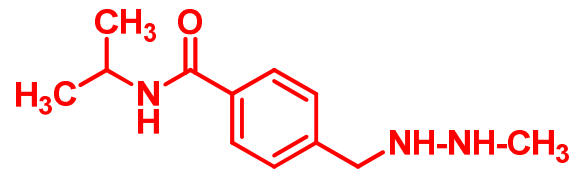
Activation:



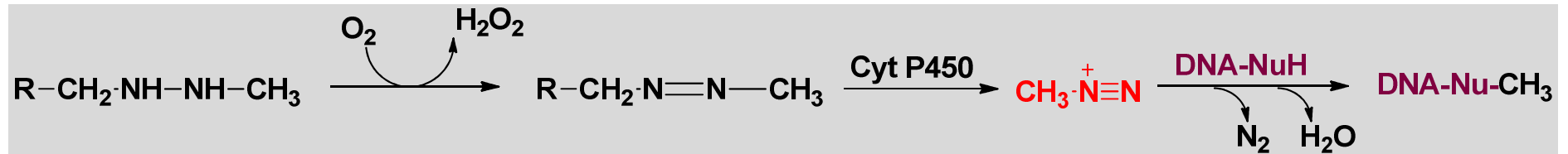
ANTITUMORAL DRUGS

Alkylating agents

•Hydrazine



PROCARBACINE



ANTITUMORAL DRUGS

- Antimetabolites
- Antibiotics
- Alkylating agents
- **Platinum complex**
- Mitosis inhibitors
- Topoisomerase inhibitors

- ✓ Cisplatin
- ✓ Carboplatin
- ✓ Oxaliplatin (analog, 3rd gen
Cisplatin)

ANTITUMORAL DRUGS

- Antimetabolites
- Antibiotics
- Alkylating agents
- **Platinum complex**
- Mitosis inhibitors
- Topoisomerase inhibitors

Cisplatin

- Specific cycle
- Intravenous administration
- Solid tumours: testicles, ovary

• Nefrotoxicity

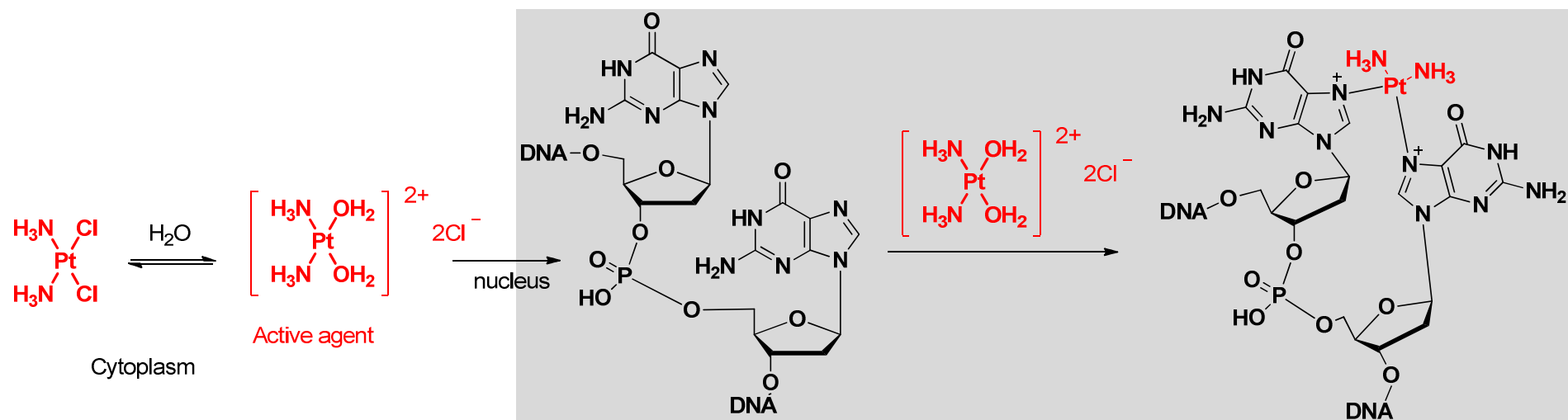
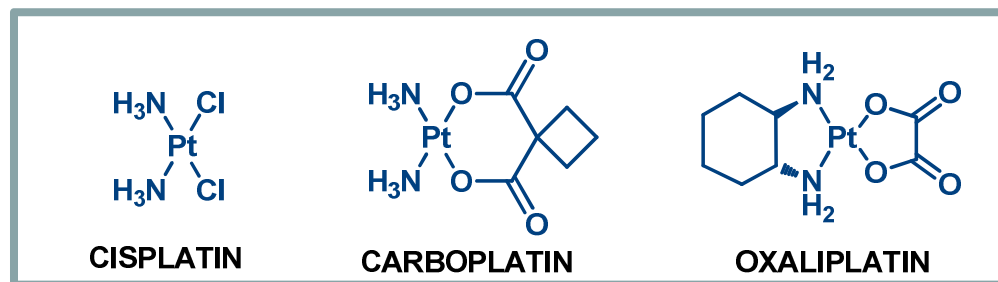
Ototoxicity

- Low myelotoxicity

- ✓ Lung cancer
- ✓ Bladder cancer
- ✓ Germinal tumours
- ✓ Ovary cancer
- ✓ Head cancer
- ✓ Oesophagic cancer
- ✓ Stomach cancer

ANTITUMORAL DRUGS

Platinum complex



ANTITUMORAL DRUGS

- Antimetabolites
- Antibiotics
- Alkylating agents
- Platinum complex
- **Mitosis inhibitors**
- Topoisomerase inhibitors

✓ Interaction with microtubules

- Phase M - specific
- Wide spectrum
- No bone marrow depression (vincristine)
- Intravenous administration

ANTITUMORAL DRUGS

- Antimetabolites
- Antibiotics
- Alkylating agents
- Platinum complex
- **Mitosis inhibitors**
- Topoisomerase inhibitors

VINCA ALKALOIDS

Vincristine

Vinblastine

TAXANES

Paclitaxel

Docetaxel

New taxanes

EPOTILONES ANALOGOUS

- ✓ Hematologic neoplasia
- ✓ Lymphoma and multiple myeloma
- ✓ Soft area sarcoma
- ✓ Neuroblastoma
- ✓ Lung microcytic carcinoma
- ✓ Bladder, testicle cancer
- ✓ Kaposi cancer



ANTITUMORAL DRUGS

- Antimetabolites
- Antibiotics
- Alkylating agents
- Platinum complex
- **Mitosis inhibitors**
- Topoisomerase inhibitors

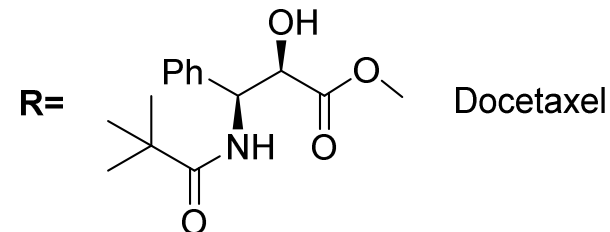
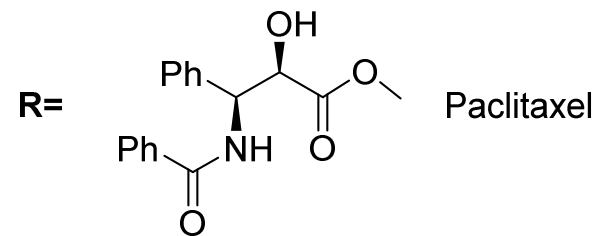
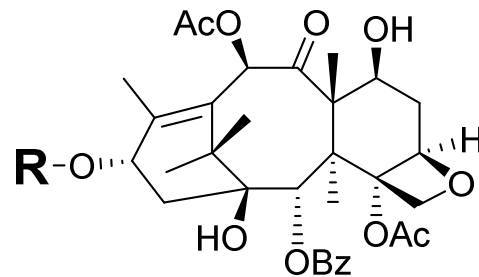


✓ Interact with microtubules



TAXANES

Paclitaxel
Docetaxel
New taxanes



ANTITUMORAL DRUGS



- Antimetabolites
- Antibiotics
- Alkylating agents
- Platinum complex
- **Mitosis inhibitors**
- Topoisomerase inhibitors

✓ Interact with microtubules



TAXANES

Paclitaxel
Docetaxel
New taxanes

Mitotic inhibitors

i.v.

Great interest: breast cancer, ovarian cancer, lung cancer, prostate cancer among others

- **Peripheral neuropathy**
- **Bradycardia**
- **Hipersensitivity**

ANTITUMORAL DRUGS

- Antimetabolites
- Antibiotics
- Alkylating agents
- Platinum complex
- Mitosis inhibitors
- **Topoisomerase inhibitors**

- ✓ Family of enzymes that play an important role in the replication, transcription and repair of DNA
- ✓ Modify the tertiary structure of DNA without altering the nucleotide sequence.
- ✓ Three types of topoisomerases in human (I, II y III).

ANTITUMORAL DRUGS

- Antimetabolites
- Antibiotics
- Alkylating agents
- Platinum complex
- Mitosis inhibitors
- **Topoisomerase inhibitors**

- ✓ Anthracyclines: adriamicin, liposomal doxorubicin
- ✓ Epipodofilotoxinas: etopósido, tenipósido
- ✓ Camptothecin derivatives: irinotecan, topotecan
- ✓ Actinomycin D.

ANTITUMORAL DRUGS

- Antimetabolites
- Antibiotics
- Alkylating agents
- Platinum complex
- Mitosis inhibitors
- **Topoisomerase inhibitors**

Topoisomerase I inhibitors

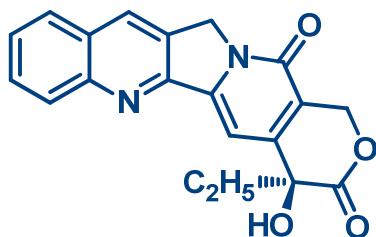
Camptothecin derivatives

- Topotecan
 - Low toxicity
 - Broad antitumoral spectrum

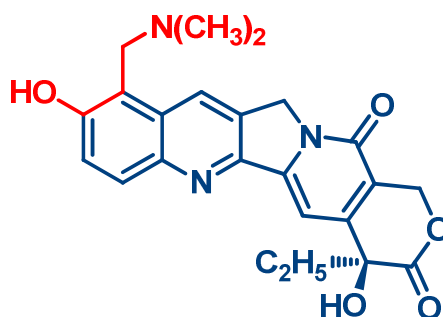
ANTITUMORAL DRUGS

- Antimetabolites
- Antibiotics
- Alkylating agents
- Platinum complex
- Mitosis inhibitors
- Topoisomerase inhibitors

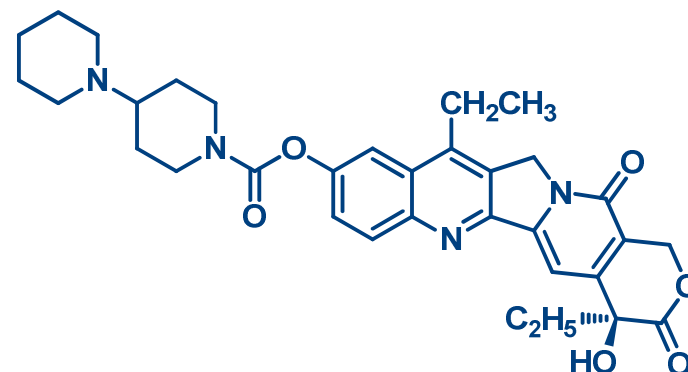
Topoisomerase I inhibitors Camptothecin derivatives



CAMPTOTHECINA;



TOPOTECAN

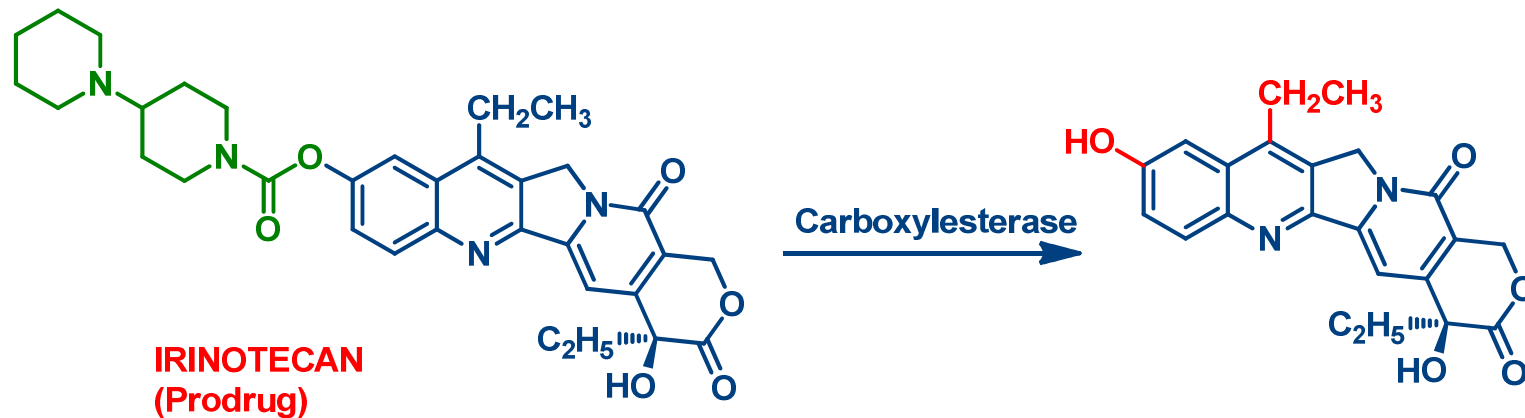


IRINOTECAN
(Prodrug)

ANTITUMORAL DRUGS

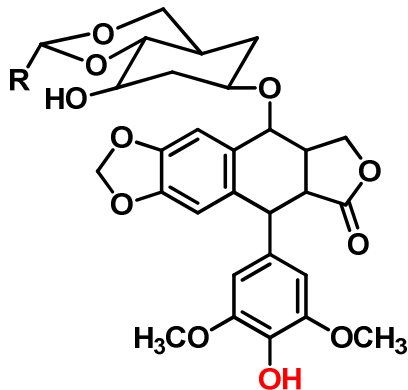
- Antimetabolites
- Antibiotics
- Alkylating agents
- Platinum complex
- Mitosis inhibitors
- Topoisomerase inhibitors

Topoisomerase I inhibitors Camptothecin derivatives



ANTITUMORAL DRUGS

- Antimetabolites
- Antibiotics
- Alkylating agents
- Platinum complex
- Mitosis inhibitors
- Topoisomerase inhibitors



R = CH₃, ETOPOSIDE

R = 2-tenilo, TENOPOSIDE

Topoisomerase II inhibitors

Podophyllum alkaloids

- Etoposide

Active against:

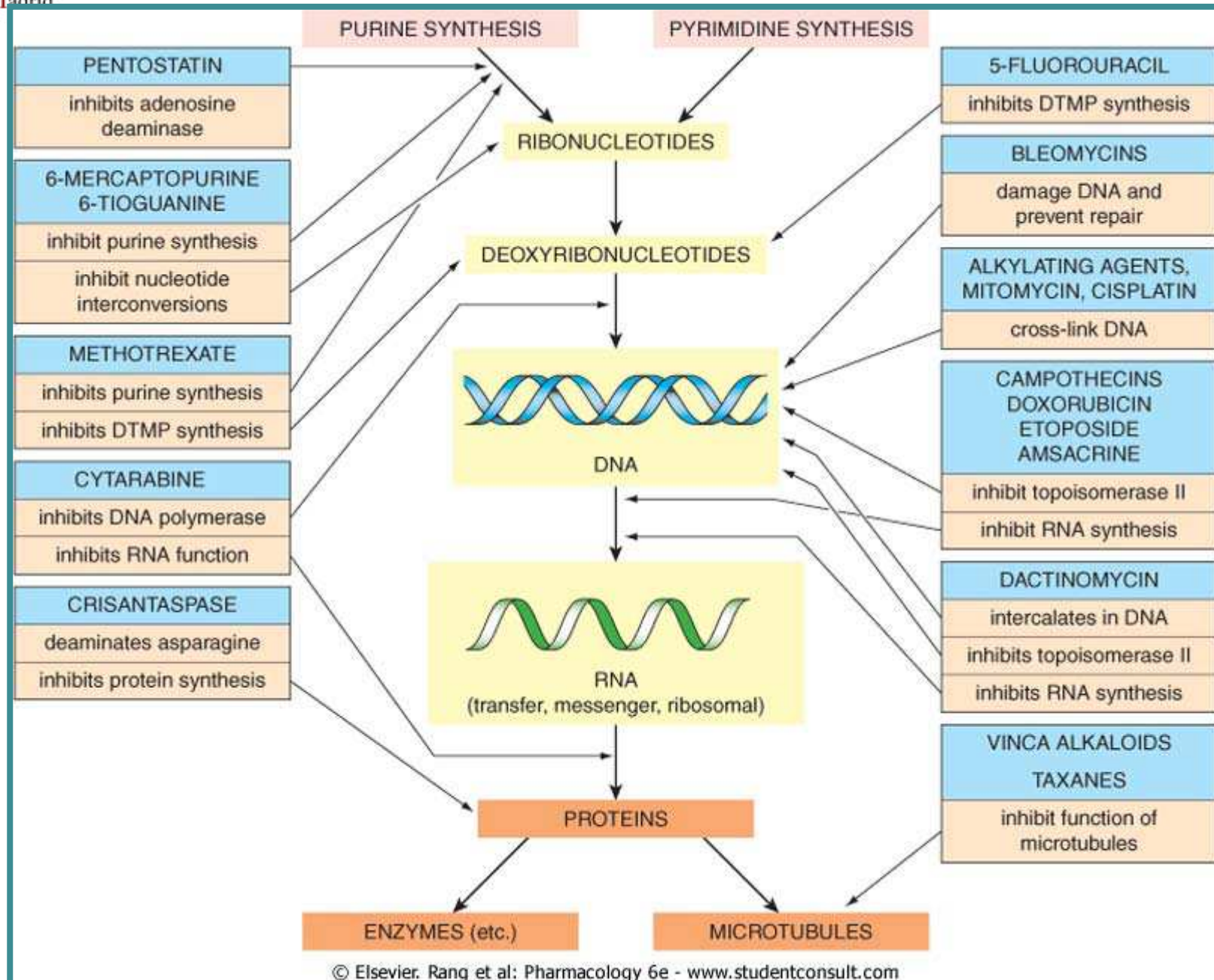
lung cancer,

lymphoma

testicular carcinoma



ANTITUMORAL DRUGS



ANTINEOPLASTIC DRUGS

- **Cytotoxic agents**

- **Glucocorticoid**

- ↓ leucocyte proliferation. Leucemia, lymphoma

- **Hormone-based therapies**

- Agonists and antagonists of hormone receptors: hormone dependent tumors (breast and prostate)→**palliative treatment**

- **Antibodies**

- Trastuzumab targets the HER2 growth factor receptor (EFGR). Breast cancer

- Rituximab targets the CD20 receptor on B lymphocytes. Non-Hodgkin's lymphoma.

- **Biological response modifiers**

- Modify the interaction between the tumour and the organism where it is found

- **Cytokines: IFN, IL-2**

- **Angiogenesis inhibitors**

Biological treatments

Designed to specifically block concrete aspects of cell or tumor biology.

TARGET

Generation and transmission of growing signal
Neoangiogenesis

DRUGS

1. Generation and transmission of growing signal

Monoclonal antibodies which target membrane receptors

Tyrosine kinase inhibitors

mTor. inhibitors

Biological treatments

Designed to specifically block concrete aspects of cell or tumor biology.

TARGET

Generation and transmission of growing signal

Neoangiogenesis

DRUGS

1. Generation and transmission of the growing signal

Monoclonal antibodies which target membrane receptors

Trastuzumab, targets the HER2 growth factor receptor R Her- 2 ó Her-2 / neu ó erb-B2

Pertuzumab. Similar to trastuzumab, interacting with other region

Cetuximab. Panitumumab. Target the R Her-1

Biological treatments

Designed to specifically block concrete aspects of cell or tumor biology.

TARGET

Generation and transmission of growing signal
Neoangiogenesis

DRUGS

1. Generation and transmission of growing signal

Tyrosine kinase inhibitors

Erlotinib. Gefitinib. Inhibitors of the epidermal growth factor (EGFR)
Imatinib. Sunitinib. Sorafenib (oral)

Biological treatments

Designed to specifically block concrete aspects of cell or tumor biology.

TARGET

Generation and transmission of growing signal
Neoangiogenesis

DRUGS

1. Generation and transmission of growing signal

mTor. Inhibitors

Inhibitor of the mammalian target of rapamycin (mTor)

Everolimus. Temsirolimus

Biological treatments

Designed to specifically block concrete aspects of cell or tumor biology.

DRUGS

2. Anti-angiogenesis agents

Inhibitors of the formation of new capillaries required for the growth of the tumour.

Bevacizumab (i.v.)

Monoclonal antibody which interacts with the vascular endothelial growth factor, preventing the binding with its receptor.

Biological treatments

Designed to specifically block concrete aspects of cell or tumor biology.

DRUGS

INMUNOMODULATOR AGENTS

Mifamurtida

Ipilimumab

Biological treatments

Designed to specifically block concrete aspects of cell or tumor biology.

DRUGS

HORMONE THERAPY (breast, prostate)

Abiraterone.- inhibitor of androgen formation by inhibiting the enzyme cytochrome P450

ENCUESTA

Valore de 0 a 5, siendo 0 la puntuación mínima y 5 la máxima:

1. Acceso a la página web
2. Utilidad de sus contenidos desde el punto de vista formativo
3. Utilidad de los ejercicios de autoevaluación
4. Interés para su extensión a otros temas/bloques de las asignaturas
5. Disponibilidad del material docente antes de la clase